

UNIVERSITÉ DE NANCY
Année 1922-1923

FACULTÉ DE PHARMACIE
N° 74

SUR LA PRÉPARATION
D'UN
EXTRAIT FERME DE COLA
A 10 % DE CAFÉINE

THÈSE

POUR

l'Obtention du Diplôme de Docteur de l'Université de Nancy
(MENTION PHARMACIE)

Présentée et soutenue le 1^{er} Juin 1923

PAR

A. BRANCHE

PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE

Né le 21 mai 1884, à Montigny-les-Cherlieu (Haute-Saône)

Examineurs de la Thèse.	{	MM. GRÉLOT, Président.
		SEYOT
		GIRARDET } Juges.



BAR-SUR-SEINE

IMPRIMERIE SAILLARD, ÉDITEUR

1923

THÈSE

POUR

l'Obtention du Diplôme de Docteur de l'Université de Nancy

(MENTION PHARMACIE)

UNIVERSITÉ DE NANCY
Année 1922-1923

FACULTÉ DE PHARMACIE
N° 74

SUR LA PRÉPARATION
D'UN
EXTRAIT FERME DE COLA
A 10 % DE CAFÉINE

THÈSE

POUR

l'Obtention du Diplôme de Docteur de l'Université de Nancy

(MENTION PHARMACIE)

Présentée et soutenue le Mai 1923

PAR

A. BRANCHE

PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE

Né le 21 mai 1884, à Montigny-les-Cherlieu (Haute-Saône)

Examineurs de la Thèse. { MM. GRÉLOT, Président.
SEYOT
GIRARDET } Juges.



BAR-SUR-SEINE

IMPRIMERIE SAILLARD, ÉDITEUR

1923



Doyen : M. BRUNTZ, *, ☼, I ☼, ☼.

Assesseur : M. FAVREL, *, I ☼.

Professeurs :

MM. FAVREL, *, I ☼.	Chimie organique.
GRÉLOT, *, I ☼, ☼.	Pharmacie galénique.
BRUNTZ, *, ☼, I ☼, ☼.	Matière médicale.
DOURIS, ☼, ☼, déc. étrangère.	Toxicologie et Analyse chimique.
LASSEUR, ☼, ☼.	Microbiologie.
PASTUREAU, *, ☼.	Pharmacie chimique.
SEYOT, *, ☼, I ☼.	Histoire naturelle.

Agrégé libre :

M. GIRARDET, I ☼.	Chimie et Toxicologie.
---------------------------	------------------------

Chargés de cours :

MM. FAVREL, *, I ☼.	Chimie minérale et Minéralogie.
GRÉLOT, *, I ☼, ☼.	Hydrologie.
DOURIS, ☼, ☼, déc. étrangère.	Chimie biologique.
BRUNTZ, *, ☼, I ☼, ☼.	Zoologie.
PILLOT, I ☼.	Physique.
BUSQUET, I ☼.	Pharmacodynamie.
VERNIER, I ☼.	Hygiène.
RENARD, ☼.	Législation et Déontologie.

Conservateur des collections :

M. VOGT, I ☼, ☼, S.

Chefs de travaux :

MM. CORDEBARD, ☼, ☼.	Toxicologie, Chimie, Analyse chimique.
PILLOT, I ☼, chargé des travaux.	Physique.
N.	Micrographie.
VERNIER, I ☼.	Microbiologie et Parasitologie.
GILLOT, ☼, ☼.	Pharmacie.

Secrétariat :

MM. BERTRAND, I ☼.	Secrétaire.
F. LAMBERT DES CILLEULS, *, ☼, I ☼.	Secrétaire honoraire.
ROVEL, I ☼.	Secrétaire en disponibilité.

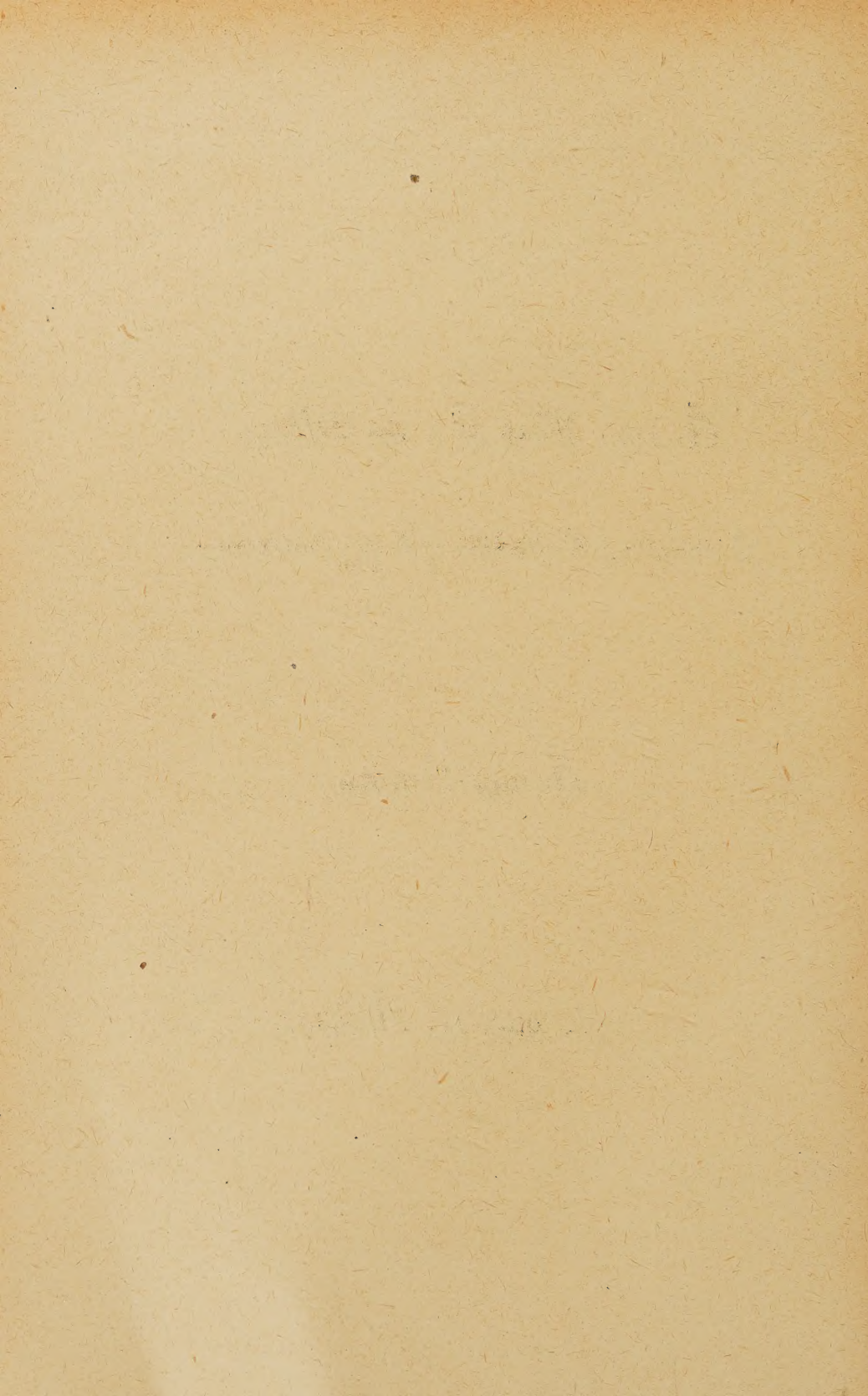
La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer,

A mon Père et à ma Mère

Témoignage d'affection et de reconnaissance.

A ma Femme

A tous les Miens



*A tous mes anciens Maîtres
de la Faculté de Pharmacie de Nancy.*

Hommage de respectueux souvenirs.

A Monsieur le Professeur Grélot

*Qui a bien voulu m'inspirer le sujet
de cette thèse et guider mes recherches.*

Témoignage de respect et de reconnaissance.

INTRODUCTION

Je ne saurais mieux débiter qu'en rendant hommage à la mémoire des professeurs Heckel et Schlagdenhauffen qui, les premiers, dans les laboratoires de la Faculté de pharmacie de Nancy, se livrèrent à une étude approfondie de la graine de cola. Leurs savantes recherches, au cours desquelles ils purent définir les caractères botaniques et chimiques de la drogue, leur permirent de voir dans la graine du *Sterculia acuminata*, un médicament de premier ordre.

Les expériences qu'ils firent tenter, en vue de son application dans la thérapeutique, leur prouvèrent qu'ils avaient raison, et, le 2 septembre 1884 (2), Dujardin-Beaumetz, présentait à l'Académie de médecine de Paris, de la part des professeurs Heckel et Schlagdenhauffen, un important travail sur les colas : ce fut *L'Introduction officielle de la cola dans la thérapeutique*.

Quatre ans après, le 8 mai 1888 (3), Chatin communiquait à la même Académie, une note au nom des distingués maîtres de Nancy : « Sur la présence de la caféine dans les gousses de cola (*Sterculia acuminata*, Pal. de Beauv.), de cacao et dans les fruits du café de Libéria ».

Enfin, au cours de la séance du 8 avril 1890 (4), Heckel mettait en lumière l'action physiologique de la graine de cola, particulièrement sur les marcheurs.

Depuis, la drogue a été présentée sous différentes formes pharmaceutiques, et, l'une d'elles en particulier, la forme Extrait ferme, a été jusqu'à ce jour, l'objet de nombreuses critiques.

Le Codex de 1908 donne en effet, pour sa préparation, une formule telle, qu'en la suivant rigoureusement, il est impossible d'obtenir un extrait répondant aux exigences de la pharmacopée, tant au point de vue de la teneur en caféine que des caractères organoleptiques. L'industrie pharmaceutique, qui prépare et utilise chaque jour de grandes quantités d'extrait ferme de cola, souffre de cet état de choses, et se voit dans l'obligation d'avouer son impuissance à produire un extrait marchand, avec la formule du Codex. L'opération, en outre, est désastreuse au point de vue économique, et le fait de détenir dans son officine un produit qui, bien que préparé d'après la formule de la pharmacopée, ne répond pas aux caractères prescrits par cette dernière, constitue pour le pharmacien un perpétuel danger.

Chercher à remédier à de tels inconvénients, me semblait au début une tâche bien ardue, et ce n'est certes pas sans appréhension que j'ai attaqué ce sujet si souvent discuté et sérieusement étudié par d'illustres devanciers.

Mes recherches furent longues et parfois décourageantes. Cependant, après une série d'insuccès, j'ai réussi à trouver

un procédé simple, rapide et économique, pour la préparation d'un extrait ferme de cola, qui présente tous les caractères organoleptiques désirables, et atteint le titre minimum de 10 0/0 en caféine.

Je diviserai cet exposé de mes recherches en trois parties ou chapitres, suivis de conclusions.

Dans le premier chapitre, j'étudierai rapidement l'origine de la noix de cola, les premiers travaux d'analyse, les premières formes pharmaceutiques.

Dans le deuxième chapitre, après avoir rappelé les formes pharmaceutiques des deux derniers Codex, j'étudierai particulièrement la forme Extrait ferme, et les critiques auxquelles cette forme a donné lieu jusqu'à ce jour.

Enfin, dans le dernier chapitre, j'exposerai mes travaux personnels et en tirerai les conclusions qu'il comporte.

Mais auparavant, je dois remercier sincèrement M. le professeur Grélot, qui a bien voulu m'inspirer le sujet de cette thèse et guider mes recherches. Il m'a procuré ainsi l'honneur d'étudier une question passionnante entre toutes, et du plus haut intérêt pour le corps pharmaceutique.

CHAPITRE PREMIER

La noix de cola : ses origines, son introduction dans la thérapeutique

La graine de cola (*Sterculia* ou *Cola acuminata*, *Sterculiacées*) se présente actuellement dans le commerce sous deux aspects : l'espèce à deux cotylédons, ou cola 1/2 (*Sterculia acuminata*, Pal. de Beauv. *Cola acuminata*, R. Brown) ; l'espèce à quatre cotylédons, ou Cola 1/4 (*Cola Ballayi*, Max. Cornu in Heckel, *Cola*, Dr Ballay, *Cola subverticillata*, de Wildeman (25)).

La graine seule nous intéressant, je n'insisterai pas sur la description botanique du *Sterculia acuminata* ; ce bel arbre ne mesure pas moins de 10 mètres, et peut même atteindre 20 mètres de hauteur. Ses feuilles ont de 20 à 30 centimètres de long, sur 7 à 8 centimètres de large.

Le *Sterculia acuminata* (1) existe à l'état spontané sur la côte occidentale de l'Afrique, entre le 10^e degré de latitude Nord, et le 5^e degré de latitude Sud : entre Sierra-Léone et le Congo. On le rencontre jusqu'à 700 ou 800 kilomètres du littoral ; ses limites semblent être celles du palmier.

Il fut introduit par les Anglais dans les Indes occidentales, aux Seychelles, Calcutta, Cambridge (Etats-Unis), Ceylan, Maurice, Sydney et Zanzibar. Le gouvernement

français, sur la proposition de Heckel, le fit introduire aux Antilles, à Cayenne et au Gabon.

Le *Sterculia* croît généralement dans les lieux humides, pas au-dessous de 350 à 400 mètres d'altitude : il donne deux récoltes par an : l'une en mars-avril, l'autre en octobre-novembre.

La noix de cola ou semence de cola, est oblongue, obtuse, subtétragone, plus ou moins déformée par la pression dans le fruit. Elle mesure de trois à quatre centimètres de longueur, et pèse de cinq à vingt-cinq et même vingt-huit grammes. La couleur du tégument varie du blanc jaunâtre au rose ou au rose violacé. Chaque graine est formée de deux ou quatre cotylédons charnus, suivant qu'il s'agit de l'espèce *acuminata* ou *Ballayi*. Ces cotylédons sont divisés en segments irréguliers et distincts, et leur couleur à l'état frais, varie du blanc au rouge foncé. C'est cette particularité qui explique la présence, dans un même lot de noix fraîches, de semences blanches et de semences rouges. Les graines ont une saveur astringente, qui s'atténue par la dessiccation, au cours de laquelle la couleur blanche ou rouge passe au brun-rougeâtre. Chacun des cinq ou six carpelles murs, résultant d'une fleur unique, contient de cinq à quinze graines de cola.

A la maturité, les semences, soigneusement triées, sont rangées dans des paniers tapissés de feuilles de bal (*Sterculia cordifolia*), et peuvent être ainsi conservées pendant trente jours à l'état frais. Ce délai peut être prolongé d'au moins autant en changeant les feuilles qui garnissent le

panier et en y rangeant de nouveau les noix, après les avoir lavées pour les débarrasser de leurs moisissures. Ainsi emballé, le produit peut être expédié dans les contrées les plus éloignées du lieu de production.

Il ne sera pas superflu de dire que les populations nègres ont la noix de cola en grande estime et que, dans les tribus où le *Sterculia* ne croît pas spontanément, la noix est d'autant plus estimée : elle sert de monnaie ; c'est un objet sacré sur lequel on prête serment, pour la croquer ensuite ; un gage de paix (cola blanche), un signe de guerre (cola rouge). Mais c'est surtout un remède remarquable. Le nègre mastique la graine, parce qu'il lui a reconnu des vertus particulières. La mastication de ces semences merveilleuses contribue à raffermir ses gencives et, lorsqu'il l'a pratiquée, les mets les plus fades deviennent pour lui les plus délicats. Il reconnaît surtout à la graine du *Sterculia*, la propriété de résister aux exigences de la faim et de rendre ceux qui en font usage, propres à supporter sans fatigues les travaux les plus durs. Les nègres savent aussi que la graine de cola après avoir été mâchée et avalée, les garantit contre les flux intestinaux, si fréquents dans leurs régions. L'opinion des Européens, qui habitent les contrées où la mastication des colas est en honneur, est en pleine concordance avec celle des indigènes. Ces derniers attribuent en outre à la semence de cola des vertus douteuses ou purement imaginaires, telles que le pouvoir d'exciter le sens génésique, ou de purifier les eaux les plus souillées.

Les premières recherches sur les principes immédiats de

la noix de cola sont dues à Liebig (9) qui, en 1867, y démontra la présence de la caféine. Attfield et Daniell (1) abordèrent le même sujet en 1881. Daniell en avait retiré 20/0 d'un corps cristallisé en fines aiguilles, et jouissant des propriétés physiques et chimiques de la base extraite du café. Attfield entreprit l'analyse de la graine, et il constata qu'elle renfermait :

Huile essentielle et corps gras.	1,52 0/0
Matières sucrées et gommeuses.	10,67 —
Substance albuminoïde.	6,33 —
Cellulose et matières colorantes.	20 —
Amidon.	42 —
Sels fixes.	3.20 —

Heckel et Schlagdenhauffen (1) reprirent ces recherches en 1883, mais avec des méthodes présentant de plus grandes garanties de précision. Ils firent de la plante une étude botanique remarquable ; l'analyse chimique de la graine leur a permis de fixer comme il suit sa constitution :

Caféine	2.346	} Mat. sol. dans chlorof.	2.983
Théobromine.	0.023		
Tanin.	0.027		
Corps gras.	0.585		
Tanin.	1.591	} Mat. sol. dans alcool .	5.826
Rouge de cola.	1.290		
Glucose.	2.875		
Sels fixes	0.070		
Amidon.	33.754		33.754
Gomme.	3.040		3.040
Matières colorantes.	2.561		2.561
Matières protéiques.	6.761		6.761
Cendres.	3.325		3.325
Eau d'hydratation.	11.919		11.919
			70.169
Cellulose par différence			29.831
			100.000

Le titre très élevé en caféine (2,346), semble indiquer que Heckel et Schlagdenhauffen ont opéré sur une seule variété de cola ; on verra plus loin en effet que la teneur en caféine des noix de cola est très variable, suivant leur espèce et leur provenance.

En 1893, Knebel (5) étudia à son tour la composition chimique de la graine de cola. Heckel avait observé que lorsqu'on chauffe la matière colorante rouge de la cola, de la caféine se sublime, et il avait pensé que cette caféine était retenue par la matière résineuse de la substance colorante, bien qu'il eut soigneusement épuisé le produit au chloroforme. Knebel établit dans son travail que la caféine existe dans la matière colorante rouge à l'état de combinaison chimique, sous forme d'un glucoside, qui déjà se dédouble en caféine, glucose et rouge de cola ; il lui donna le nom de kolamine. Pendant la période de maturité, de même que pendant la dessiccation de la noix, la kolamine est en partie dédoublée sous l'influence d'un ferment soluble, de telle sorte, que la matière colorante rouge se compose de kolamine non modifiée et de proportions variables de rouge de cola.

Le rouge de cola est d'ailleurs un composé peu stable, et Knebel considère comme très vraisemblable qu'il est l'origine du tanin dont la graine renferme de 1 à 2 0/0. Cette transformation aurait lieu par oxydation.

Les relations existant entre le tanin et le rouge de cola sont établies par ce fait que les deux composés fondus avec les alcalis, donnent l'un et l'autre de la pyrocatéchine, de l'acide acétique et de l'acide isobutyrique.

Carles (8) reprit la question en 1896 et, au cours de son étude, dosa la kolamine dans différentes variétés de colas. Il épuisa la poudre de cola par l'eau froide, puis par l'alcool qui abandonne la kolamine brute. C'est ainsi qu'il trouva :

Cola du Dahomey.	5 gr. de kolamine 0/0
— des Indes.	6 gr. —
— du Gabon	6 gr. 75 —

L'auteur étudia aussi l'action de la chaleur sur la noix de cola ; d'après lui, cette action serait très variable, et influerait sur la teneur en caféine. L'eau, dit-il, enlève à la poudre de cola de 3 à 4/1000 de caféine ; quant à l'alcool, son action est différente suivant la température, le degré alcoolique, la durée de contact, la finesse de la poudre.

Après avoir rappelé le procédé de Heckel et Schlagdenhauffen pour le dosage de la caféine, Carles proposait pour isoler l'alcaloïde, la décoction alcool-chloroformique en présence de chaux hydratée, dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant. Il conseillait de purifier le produit en le reprenant par l'acide sulfurique dilué au centième. Il constatait enfin que les préparations à base de cola ont un goût désagréable, dû à la présence dans la noix, d'une huile essentielle.

J. Chevrottier et le docteur Vigne (15), qui s'intéressèrent à la constitution chimique de la noix de cola, considèrent que la caféine existe dans la graine fraîche, à l'état de combinaison peu stable, et que sous l'action de la chaleur et en présence de l'eau, le chloroforme est susceptible d'enlever la totalité de la caféine de la noix fraîche. La caféine y

existe, d'après eux, à l'état de tannate dédoublable et à l'état de glycotannoïde, dédoublable par oxydation ou hydrolyse, avec mise en liberté de caféine, de glucose et de tannin à noyau de phloroglucine. Le rouge insoluble de cola, terme de ce dédoublement, ne contient plus de caféine. Le rouge soluble, hydrolysé à fond, en donne encore une faible quantité. On n'a pas différencié les tannins avec lesquels la caféine est combinée, mais c'est leur mélange qui constitue l'acide colatannique.

D'après Goris (16), à côté de la caféine en combinaison avec le tanin, il existe dans la noix fraîche un composé à noyau de phloroglucine, qu'il a dénommé kolatine, et qui jouerait un rôle dans la production des effets pharmacodynamiques de la drogue fraîche. Ce corps se dédouble, lors de la dessiccation de la noix, et on ne le retrouve plus dans la noix sèche.

Perrot et Goris (16) admettent qu'il n'existe dans la noix de cola que trois corps connus chimiquement :

La caféine, la théobromine et la kolatine, connue seulement dans la noix fraîche. Le rouge de cola, obtenu en précipitant par l'eau l'extrait alcoolique de noix sèches débarrassé de caféine, est une poudre amorphe, insoluble, contenant de la caféine combinée ou qui s'est trouvée entraînée lors de la précipitation par l'eau. Le tannoglucoside de Chevrottier et Vigne est un extrait obtenu avec un dissolvant particulier, et qui renferme une certaine quantité de kolatine-caféine.

Goris applique aux noix de cola le procédé de destruction

des ferments solubles, qui consiste à chauffer les graines pendant dix minutes à 105°. Les noix ainsi traitées, après dessiccation, se conservent sans altération.

Voici d'après diverses analyses la teneur en caféine de différentes variétés de graines de cola : on peut aisément se rendre compte, en présence des résultats, de la grande variabilité du titre en caféine de la drogue, suivant son origine géographique :

<i>J. Jean.</i>	{	Noix de l'Inde	1,635 0/0
		— du Congo	1,485 —
		— du Congo A.	1,170 —
		— du Congo B.	1,482 —
		— fraîches	0,624 —
		— de la Côte d'Ivoire.	1,864 —
		— du Soudan sèches.	1,330 —
		— du Niger A.	1,230 —
		— du Niger B.	0,902 —
		— de Sierra-Leone.	2,273-2,410 0/0
		— avariées.	2,170 0/0
		— moisies	1,210 —

Par le chloroforme Par l'éther

<i>Thomson.</i>	{	Noix sèche	1,22 0/0	1,62 0/0
		— — — — —	1,84 —	1,96 —
		— fraîche.	0,59 —	0,80 —
		— en partie sèche.	1,08 —	1,46 —

<i>Bergeneau.</i>	{	Botika.	1,374 0/0
		Togo.	2,160 —
		Hayumba-Manga.	1,724 —
		Gold-Coast.	1,60 —
		Cameroun	0,70 —

Les différents titrages que j'ai eu l'occasion de faire, au cours de mes recherches, sur les lots divers de noix que j'ai traitées, ne m'ont jamais révélé une teneur alcaloïdique

supérieure à 1,60 0/0. Mais j'ai pu me rendre compte par moi-même que le titre en caféine est très variable.

Après ce rapide aperçu de l'histoire de la graine de cola, j'arrive aux premières formes pharmaceutiques sous lesquelles la drogue fut introduite dans la thérapeutique.

C'est encore à Heckel et Schlagdenhauffen (1) que nous les devons.

Connaissant les propriétés attribuées à la noix de cola par les indigènes de la côte africaine, et, fixés par l'analyse sur la nature de ses principes actifs, Heckel et Schlagdenhauffen eurent alors l'idée d'en faire des préparations pharmaceutiques, qu'ils firent expérimenter au point de vue thérapeutique.

A cet effet, ils firent préparer par un distingué pharmacien de Marseille, Eberlin, un extrait aqueux, un extrait alcoolique, un vin, un élixir avec l'alcoolat et un vin doux surcé. L'extrait aqueux a été fait par traitement à froid avec de l'eau distillée : rendement 10,50 0/0. L'extrait alcoolique, avec de l'alcool à 60° : rendement 17 0/0. Les auteurs ne nous disent pas s'ils ont vérifié le titre en caféine de ces préparations.

Ces produits furent adressés à l'hôpital de la Marine à Toulon, où étaient soignés tous les diarrhéiques provenant de Cochinchine. Après expérimentation, le 20 juillet 1882, le docteur Cunéo faisait connaître, dans un rapport au Ministre de la Marine, les résultats obtenus. Qu'il me soit permis de reproduire ici les passages essentiels de ce document célèbre, qui venait confirmer d'une manière éclatante

l'opinion de Heckel et Schlagdenhauffen sur la valeur thérapeutique de la graine de cola :

Toulon, 20 juillet 1882,

« Je n'ai donc essayé le cola que sur des individus atteints de diarrhée de Cochinchine et qui n'avaient pas toléré le lait, c'est-à-dire sur trois malades.

« Le premier, un lieutenant de vaisseau, M. X..., arrivé depuis deux mois seulement, mais dans un état d'anémie extrême, d'une maigreur squelettique. Le régime lacté ne lui avait pas réussi, parce que probablement le malade ne s'en est pas contenté ; étant dévoré d'une soif ardente, il a essayé de la calmer par les boissons les plus diverses. Quoiqu'il en soit, au début du nouveau traitement, il avait par jour dix à douze selles, complètement liquides et décolorées. Le malade vomissait presque journellement. J'ai fait reprendre le lait, et donner 60 à 80 grammes par jour de cola sous forme de vin ; les vomissements ont cessé d'abord ; dès le deuxième jour le nombre des selles a diminué également : il était tombé à six dès le troisième jour. Mais ce qui satisfaisait le plus le malade, c'est ce sentiment de vigueur nouveau, de force, de résurrection, suivant sa propre expression, qui suivait l'ingestion du médicament. L'amélioration des premiers jours a continué, les vomissements n'ont pas reparu, les selles sont devenues chaque jour moins nombreuses, se sont graduellement solidifiées. Au lait, nous avons ajouté les œufs, les biftecks, puis, vers le vingtième jour, le pain et le vin. Enfin, un mois après le début du

traitement, le malade se considérant comme guéri, demande à partir. Il paraissait être rétabli en effet, mais je ne réponds pas de la guérison définitive d'une maladie dont les rechutes sont si faciles, même avec l'observance des meilleures règles hygiéniques.

« Le deuxième cas est celui d'un lieutenant-colonel en retraite. Il était revenu depuis six mois de la Cochinchine, et avait essayé d'une manière rigoureuse le régime lacté ; son état s'aggravait de plus en plus. Désespéré, il quitta le pays où il s'était retiré (un village des environs de Toulon) pour revenir à Toulon, où je l'avais déjà soigné pour une autre affection. Son état était en réalité fort grave, car à la diarrhée de Cochinchine, caractérisée par 12 à 15 selles par jour, un amaigrissement extrême, et une faiblesse telle qu'il était obligé de rester alité, se joignaient les symptômes d'une bronchite d'une nature suspecte.

« Je calmai de suite la toux par le sirop de codéine, et j'essayai de nouveau le régime lacté ; il ne put être toléré. La diarrhée augmentant, et avec elle la faiblesse, je prescrivis alors le thé de bœuf avec le tapioca que le malade digérait fort bien, et j'y joignis 60 grammes de vin de cola et trois cuillerées à café par jour d'elixir. La même série de phénomènes déjà indiqués se produisit : sentiment de digestion plus parfaite, sensation de forces qui s'accroissent chaque jour, diminution et solidification graduelle des selles. Bref, le malade qui était venu avec l'intention de passer tout l'été à Toulon, est reparti il y a quinze jours, paraissant complètement guéri. Au moment de son départ,

il suivait un régime très varié, dans lequel entraient les fruits dont il était très friand. Le traitement avait duré 33 jours.

« Dans un troisième cas, chez un soldat d'infanterie de marine, le régime lacté n'avait rien donné, le malade rentrait plus fatigué d'un congé de quatre mois : amaigrissement masqué par une légère infiltration des membres inférieurs, langue rouge dépouillée, vomissements quotidiens, 8 à 10 selles par jour ; je prescrivis le thé de bœuf et 60 à 80 grammes de vin de cola avec quatre cuillerées à café d'élixir par jour. Dès le premier jour, les vomissements ont cessé : à chaque ingestion de médicament, le malade se sentait plus vigoureux ; les selles du troisième jour étaient réduites à quatre ; le sixième jour elles étaient pâteuses et quinze jours après le début du traitement, le malade n'avait qu'une selle solide par 24 heures, mangeait des œufs, buvait du vin pur, suçait des biftecks. Ce résultat a été obtenu en un mois de traitement.

« Je dois, en terminant, appeler l'attention sur un cas, sinon de guérison, au moins d'amélioration marquée obtenue chez un enfant, présentant les symptômes d'une affection mal déterminée encore (la phosphaturie). Il s'agit d'un petit jeune homme de 11 ans, qui maigrissait rapidement et accusait une grande faiblesse, et chez lequel l'examen le plus attentif ne décelait aucune lésion organique, mais dont les urines présentaient un dépôt abondant de phosphates.

« A la suite d'une rechute, conduit par l'analogie de composition du cola avec la coca, j'employai le vin de *sterculia*

seul avec les pilules d'extrait. Vingt jours après, le père m'accusait le retour des forces et les phosphates avaient disparu des urines. L'enfant allait du reste fort bien il y a huit jours quand je le vis ».

.....

Docteur CUNEO.

A la suite de ce rapport, le département des Colonies résolut, à l'instigation de Heckel et Schlagdenhauffen, d'expérimenter le médicament en Cochinchine et d'introduire le végétal dans nos possessions tropicales. Heckel se chargea d'expédier les végétaux et appela l'attention du Ministre de la Marine sur l'importance qu'il y aurait à faire entrer la mastication du cola dans les habitudes de nos troupes en campagne aux colonies. Une provision de vin de cola fut expédiée en Cochinchine.

C'est donc bien Heckel et Schladdenhauffen, qui, les premiers, nous ont fait connaître la constitution botanique et chimique de la graine de cola, et ce sont eux encore qui nous ont donné les premières formes pharmaceutiques de la drogue. L'histoire de la graine de cola nous a démontré par la suite l'importance de l'œuvre accomplie par les deux distingués professeurs. Grâce à eux, la noix de cola est devenue un médicament couramment employé ; des populations entières vivent de la production et du commerce de ces précieuses graines, et l'industrie pharmaceutique française, en particulier, en tire un profit considérable.

CHAPITRE II

Étude de l'extrait ferme de cola : Bibliographie

La noix de cola fut inscrite au Códex en 1895 (7). Le supplément au Codex de 1884 fait en effet mention des semences de cola :

Kola (Noix de), *Sterculia acuminata*, Beauv. (*Cola acuminata*, R. Brown) : Sterculiacées.

Semence.

Ce supplément donne, en outre de la formule d'un vin à préparer comme le vin de scille, la marche à suivre pour la préparation d'un extrait mou :

Semences de cola.	1000
Alcool à 60°.	6000

« Réduisez en poudre demi-fine, que vous passez au tamis n° 70 et que vous introduirez ensuite dans un appareil à déplacement. Versez sur cette poudre, modérément tassée, la quantité d'alcool nécessaire pour qu'elle en soit pénétrée dans toutes ses parties ; fermez alors l'appareil et laissez les deux substances en contact pendant deux heures. Au bout de ce temps, rendez l'écoulement libre, et faites passer sur la poudre le reste de l'alcool prescrit. Distillez la liqueur pour en retirer l'alcool et concentrez au bain-marie en consistance d'extrait mou ».

Cette formule n'exige aucun titre en caféine.

L'extrait ainsi préparé ne possédait pas les caractères organoleptiques désirables ; il est donc vraisemblable que c'est à la suite des difficultés qui ont surgi au cours de son exécution que la formule a été modifiée dans l'édition suivante de la pharmacopée.

Le Codex de 1908 (17) donne une série de formules à base de cola : un élixir, un extrait ferme, un extrait fluide, un saccharure, une teinture et un vin. Je retiendrai particulièrement la forme extrait ferme ; cependant, à la suite de l'exposé de mes travaux personnels, je serai amené à dire un mot de la forme Extrait fluide, à laquelle peut avantageusement s'appliquer le procédé dont je parlerai plus loin.

Extrait de cola (Codex 1908)

Extractum colae

Semences de cola en poudre fine		
Tamis n° 30	Mille grammes. . .	1000
Alcool à 60°	Six mille — . . .	6000

« Humectez uniformément la poudre avec 500 grammes d'alcool et, après deux heures de contact, en vase clos, introduisez le mélange dans un percolateur ; ajoutez de l'alcool conformément aux règles de la lixiviation (voyez page 383) et laisser macérer pendant quarante-huit heures.

« Terminez ensuite l'opération comme il a été dit pour l'extrait d'aconit, mais en poussant l'évaporation jusqu'à consistance d'extrait ferme ».

« *Caractères* : Extrait de couleur marron. Dissous dans dix

fois son poids d'eau distillée, il donne un soluté très trouble qui, après filtration, présente une couleur rougeâtre assez intense.

100 grammes d'extrait ferme de cola doivent renfermer au moins 10 grammes de caféine ».

Voilà donc un procédé bien établi, une marche méticuleusement réglée, avec laquelle le praticien devrait pouvoir compter obtenir un extrait présentant tous les caractères organoleptiques désirables et titrant au moins 10 0/0 de caféine.

L'expérience, hélas ! va nous démontrer qu'il n'en est rien : les extraits obtenus par ce moyen ne sont en effet pas marchands et ne titrent presque jamais 10 0/0 d'alcaloïde : ils sont, de ce fait, inutilisables par le pharmacien. En outre, leur préparation au point de vue économique, est une opération désastreuse puisqu'au cours de la préparation il y a une perte en caféine qui peut atteindre jusqu'à 50 0/0 de l'alcaloïde contenu dans la noix. Mais avant de me permettre de critiquer la formule d'extrait ferme de cola du Codex de 1908, je rappellerai des opinions plus autorisées que la mienne.

Avant d'entreprendre l'étude de cette forme pharmaceutique et les critiques des maîtres éminents qui ont traité la question, j'ai tenu à recueillir les avis de ceux qui, chaque jour, sont aux prises avec les difficultés que comporte la préparation de l'extrait ferme de cola. Je me bornerai à citer quelques exemples, car tous les industriels de notre profession s'accordent à reconnaître l'impossibilité d'obte-

nir un extrait lisse, homogène et au titre exigé, en suivant la formule du Codex.

Les laboratoires Boulanger-Dausse, dont j'ai étudié attentivement toutes les publications, m'ont adressé le résumé suivant de la question :

« 1^o La cola, noix sèche, *Sterculia acuminata*, à deux cotylédons, donne un extrait alcoolique qui se sépare assez rapidement en deux parties dont l'une, très ferme, se redissout très difficilement ou ne se redissout pas.

Cet extrait titre 6 à 7 0/0.

2^o La cola 1/4 (*Sterculia Ballayi*) donne un extrait alcoolique de très bon aspect et qui ne se sépare pas ; il reste homogène.

Cet extrait titre 5 à 6 0/0.

3^o On trouve quelques variétés de cola (*Sterculia acuminata*) qui fournissent de l'extrait titrant 10 0/0 ; mais, presque toujours, l'extrait a un aspect tout différent de l'aspect habituel ; le pharmacien ne saurait l'employer.

La graine de cola devant titrer 1, 25 0/0 et donner 12 0/0 d'extrait alcoolique, on devrait obtenir un extrait titrant 10 0/0 de caféine. Cela n'est pas conforme à la réalité.

Une portion de la caféine n'est donc pas soluble dans l'alcool qui sert de dissolvant ; l'addition de benzoate de soude suffirait-elle à dissoudre toute la caféine ? C'est à voir.

La graine séchée naturellement est celle qui donne 12 0/0 d'extrait alcoolique titrant 5 à 7 0/0 de caféine. La graine séchée après stabilisation donne 25 0/0 d'extrait alcoolique

ayant le même titre que ci-dessus. Il résulte que la dessiccation naturelle insolubilise 50 0/0 de matières extractives et la même quantité de caféine; par quel mécanisme? C'est à voir».

La caféine est-elle réellement insolubilisée dans la noix pendant la dessiccation? Nous verrons dans la suite qu'au cours de certaines préparations, on a dosé la presque totalité de la caféine dans la colature; moi-même, avec la formule du Codex, ou à peu près, j'ai obtenu des extraits où il n'y avait pas de déficit alcaloïdique. Comment la caféine se trouve-t-elle retenue par le précipité tanno-résineux? On ne saurait le dire. Ce que l'on sait bien, c'est qu'après la séparation du précipité, l'extrait est privé d'une proportion notable de caféine.

Dans l'industrie pharmaceutique, on a songé à supprimer la filtration; mais, si parfois on est arrivé à obtenir le titre légal, par contre le produit était inutilisable. L'extrait, dur et cassant, ne tarde pas à se séparer en deux parties, l'une solide et insoluble, l'autre presque liquide et inutilisable également. Le praticien se trouve donc enfermé dans ce cercle vicieux: ou bien suivre la formule du Codex et ne pas arriver au titre, ou bien la modifier et obtenir des produits mauvais.

La maison Boulanger-Dausse, dans ses essais de pharmacie galénique de 1910 (18), donne le résultat de ses expériences personnelles:

Il a été préparé dans ses laboratoires:

« 1° Un extrait de noix sèche à deux cotylédons, sans filtration et avec filtration.

a) *Extrait sans filtration* : Rendement : 13,66 0/0, avec les extrêmes de 12,8 et 14,8 0/0 ; la caféine y est contenue dans la moyenne de 8,3 0/0, avec les limites de 7,8 et 11,10 0/0. Le produit obtenu, d'abord lisse, devient granuleux et se sépare en deux parties, l'une liquide, inutilisable ; l'autre très dure et difficilement soluble dans l'alcool à 60°.

b) *Extrait avec filtration* : Le titre alcaloïdique s'abaisse jusqu'à 5 et 6 0/0 et le produit définitif ne présente pas davantage les qualités organoleptiques cherchées. La différence en caféine est énorme ; une notable proportion de l'alcaloïde reste donc sur le filtre avec le précipité tannorésineux.

2° Un extrait de noix sèche à quatre cotylédons C. 1/4 (cola Ballayi)

a) *sans filtration* : Rendement de 11 à 16,90 0/0, titre en caféine : 5,30 0/0 avec extrêmes de 5 et 6,5 0/0. Cet extrait lisse et onctueux ne se sépare pas, mais ne titre jamais 10 0/0.

b) *Avec filtration* : Rendement : 10,60 0/0. Titre alcaloïdique : 3,35 0/0. Une proportion énorme de caféine reste dans les marcs, ce qui peut faire supposer que les colas 1/4 renferment un mucilage qui, se coagulant en présence de l'alcool, s'opposerait à la pénétration du dissolvant dans la poudre à épuiser.

3° Un extrait de cola 1/2 sèche, avec addition de benzoate de soude.

a) *Sans filtration* : Rendement : 17,50 0/0. Titre : 10 0/0.

b) *Avec filtration* : Rendement : 11,75 0/0. Titre : 8,12 0/0.

Dans cet extrait, le marc ne contient plus de caféine ; le rendement en extrait est légèrement augmenté (tenir compte du poids de benzoate ajouté), mais l'extrait devient granuleux et ne tarde pas à se séparer. Donc, l'addition de benzoate aux colas 1/2 ne présente aucune utilité.

4° Un extrait de cola 1/4 avec benzoate.

a) *Sans filtration* : Rendement : 16,75 0/0. Titre : 6,97 0/0.

b) *Avec filtration* : Rendement : 11,30 0/0. Titre 4,25 0/0.

Le benzoate n'a pas facilité pour les colas 1/4 l'extraction de la caféine qui reste dans les marcs ; par contre le rendement est légèrement augmenté, la matière résineuse s'est formée en moins grande quantité. On arrive, en effet, à 10 0/0 pour les colas 1/2 sans filtrer.

L'addition du sel, favorisant l'augmentation du rendement, contribue à l'abaissement du titre en caféine ; il n'y a donc pas avantage à introduire l'emploi du benzoate de soude. Il est donc impossible, d'après la formule du Codex, de préparer de beaux extraits se conservant bien et présentant le titre légal.

5° Extrait de noix fraîches stérilisées dans l'alcool bouillant :

Il est lisse, onctueux, rouge, donne une solution limpide dans l'alcool à 60°, ne se sépare pas, possède les caractères organoleptiques recherchés, odeur et saveur de cola fraîches, titre alcaloïdique : 5,48 0/0, extrêmes : 4,45 et 5,80.

Le rendement est de 11 à 12 0/0 avec extrêmes de 9,73 et 13,27 0/0, alors que les noix sèches donnent 14 0/0.

Comme à l'état frais, les noix contiennent 60 à 65 0/0 d'eau, le rendement correspond à 25 0/0 du poids des noix sèches ; donc, la dessiccation des colas sans stérilisation insolubilise une forte partie des matières contenues dans la noix fraîche. Dans cette préparation, la caféine a été extraite en totalité, mais comme la noix fraîche ne renferme que 0,60 à 0,72 de cet alcaloïde, et qu'elle donne un rendement de 12 0/0, l'extrait ne peut titrer plus de 5 à 5,80 0/0.

6° Extrait de poudre stérilisée par la vapeur d'eau. Il a le même aspect et les mêmes caractères que le précédent, avec un titre alcaloïdique plus voisin de 10 0/0. Le rendement est moins élevé. Les extraits préparés par cette méthode contiennent la totalité de la caféine de la noix, mais ne titrent que 7 0/0 environ. Peut-être obtiendrait-on 10 0/0 en traitant par l'alcool à 70°.

On peut donc préparer en suivant la formule du Codex :

1° Un extrait titrant près de 10 0/0 avec la noix sèche à deux cotylédons : Il est granuleux, peu maniable et se sépare en deux parties, l'une solide, insoluble ou presque ; l'autre, inutilisable (Sans filtration).

2° Un extrait titrant 5 0/0 avec la noix sèche à quatre cotylédons : il est de bonne consistance et présente les caractères des extraits bien préparés (Sans filtration).

3° Un extrait titrant 5 0/0 avec les noix fraîches à deux cotylédons stérilisées dans l'alcool bouillant.

4° Un extrait contenant environ 7 0/0 de caféine, avec la poudre de noix stérilisée par la vapeur d'eau. »

Il serait trop long de reproduire ici la volumineuse cor-

respondance que j'ai reçue des divers fabricants d'extraits. C'est un concert de plaintes auxquelles se joignent toujours les mêmes critiques sous des formes différentes.

Les uns affirment que les diverses techniques qui ont été préconisées pour la préparation de l'extrait de cola sont difficilement applicables à l'industrie et n'ont jamais permis d'obtenir plus de 7 à 8 0/0 de caféine.

— D'autres déclarent qu'une bonne partie de la caféine reste dans les marcs après la lixiviation. Certain prétend arriver (presque) au titre par un choix judicieux des matières premières et leur épuisement méthodique ; pour cela, il conseille de choisir des noix riches en caféine et de les épuiser totalement. Celui-ci obtient des extraits d'un titre variable, sans avoir pu déterminer à quoi cela est dû. Celui-là constate simplement que le titre en caféine n'est jamais atteint, qu'il est variable d'une maison à l'autre, suivant les dates de fabrication et les lots employés.

M. Quirin, le distingué directeur des laboratoires Grandval, me dit : « La teneur en caféine exigée par le Codex est impossible à obtenir dans les conditions de la fabrication ordinaire : si l'on supprime la filtration, le produit obtenu n'a pas un bel aspect, et pour nous, n'est pas vendable. La question est très intéressante et vaut la peine d'être mise au point, car tous les fabricants d'extraits sont logés à la même enseigne. Je regrette de n'avoir absolument rien à vous apprendre sur ce point, qui, comme beaucoup, a été étudié très à la légère par la Commission du dernier Codex, et sur lequel il y a beaucoup à dire ».

Parmi tous mes correspondants, un seul, mon confrère Vernin, directeur des laboratoires du même nom, à Melun, me parle des ennuis provoqués par l'amidon, au cours de la préparation de l'extrait ferme de cola. Ce dernier corps, j'ai eu l'occasion de m'en rendre compte, n'est pas beaucoup moins gênant que la résine et sa présence dans l'extrait constitue un obstacle sérieux à l'homogénéisation de la masse.

En un mot, l'industrie pharmaceutique tout entière, dont l'opinion est représentée ici par l'avis d'industriels d'une conscience irréprochable, avoue son impuissance à réaliser, avec la formule du Codex de 1908, un extrait de cola, organoleptiquement bon, et titrant 10 0/0 de caféine.

J. Warin (19), après avoir préparé divers extraits, constate que la totalité de la caféine de la noix ne se retrouve pas dans l'extrait, et que des préparations faites avec des poudres titrant de 1,20 à 1,40 0/0 de caféine, n'ont révélé qu'une teneur alcaloïdique variant de 3,46 à 5,05 0/0. Il vérifie l'inconvénient de la filtration.

Deux extraits ont été préparés par lui en partant d'une colature provenant du traitement de 20 kilos de poudre de cola et divisée en deux parties égales. La poudre titrait 1,83. L'extrait obtenu avec la première moitié de la colature, ne titrait que 5,45 0/0 d'alcaloïde, avec un rendement de 14,7 0/0 de la poudre employée.

Cette opération avait été faite en suivant rigoureusement la formule du Codex.

Un autre extrait, préparé sans filtration, avec la deuxième

moitié de la colature, titrait 7,75 0/0 : le rendement correspondait à 1630 grammes, soit : 16,30 0/0. Le rendement est plus élevé que dans le cas précédent, et malgré cela, le titre en caféine de l'extrait est supérieur. En outre, au cours de la concentration il s'est formé un résidu titrant 8,8 0/0 de caféine.

L'auteur conclut qu'un extrait préparé même avec des colas plus riches que le Codex ne l'exige peut être incriminé, ainsi que les saccharolés, pour la préparation desquels il est utilisé.

Après une deuxième série d'essais, au cours desquels Warin a dosé la caféine dans la poudre, dans la colature et dans les produits obtenus, il constate :

1° Que la colature résultant de la lixiviation Codex renferme la presque totalité de la caféine de la noix. Un épuisement complet, dit-il, nécessiterait beaucoup plus de liquide et ne donnerait qu'une augmentation de 1,80 0/0 du poids de caféine.

2° Les extraits préparés avec des noix riches en caféine ne contiennent pas 10 0/0 d'alcaloïde, souvent pas plus de 5 0/0.

3° Dans les extraits préparés sans filtration, la totalité de la caféine est sensiblement inférieure à celle de la poudre.

4° L'intervention de l'acide chlorhydrique semble augmenter la teneur en caféine de l'extrait.

A la même époque, en 1910, Javillier et Guérithault (21) faisaient d'intéressantes recherches sur l'extrait de cola Codex :

En partant de noix répondant et au delà au titre exigé par le Codex (1,60 — 1,61 — 1,65 0/0), ils ont obtenu des extraits titrant seulement 5,32 0/0, 7 0/0, 8,35 0/0, c'est-à-dire des titres éloignés des 10 0/0 exigés pour l'extrait, très variables pour des noix de cola de titre très voisin. Afin d'étudier la cause de ces variations, ils ont préparé trois extraits :

« 1° Un extrait en partant d'une poudre titrant 1,61 0/0, par rapport à la poudre séchée à 100° (humidité de la poudre : 11,41 0/0).

L'opération a été tentée sur 500 grammes de poudre, en suivant le mode opératoire du Codex, sauf sur un point de détail ; les 2450 grammes de colature obtenue ont été distillés, de façon à récupérer tout l'alcool.

Le résidu dans l'appareil distillatoire (447 gr. 50) est constitué par un liquide trouble, et un bloc compact de matière résinoïde, que le passage sur la plaque de porcelaine perforée a facilement divisé. Evaporation en consistance ferme :

Poids de l'extrait obtenu.	48,11
Poids du résidu tanno-résineux.	28,33
Rendement en extrait.	9,6 0/0

Dosages de la caféine :

1. Dans l'extrait.	3,56, soit 7,39 0/0
2. Dans le résidu tanno-résineux.	3,24, soit 11,43 —

La poudre lixiviée avait été complètement épuisée.

Bilan de la caféine :

Caféine de la poudre initiale.	7 gr. 13
— de l'extrait	3 gr. 56
— du résidu tanno-résineux.	3 24
— de la poudre lixiviée.	0 28
Total.	7 gr. 08

Donc le poids de caféine de l'extrait est sensiblement égal au poids de caféine retenue par le résidu tanno-résineux.

2° Un extrait pour la préparation duquel la distillation de la colature a été poussée moins loin.

La noix employée titre 2,03 0/0 (humidité de la poudre : 12,8 0/0).

La technique suivie a été la même que précédemment, sauf que la distillation a été arrêtée quand il restait encore dans l'appareil 851 grammes de liquide ; ce dernier contient encore de la matière résineuse en suspension, mais non agglomérée. Concentration en consistance ferme :

Poids de l'extrait.	56 gr. 80, soit 11,36 0/0
Poids du résidu tanno-résineux.	23 gr. 45

Dosage de la caféine :

Dans l'extrait.	4 gr. 90, soit 8,66 0/0
Dans le résidu tanno-résineux.	3 gr. 56, soit 13,48 0/0

Bilan de la caféine :

Caféine de la poudre initiale.	8 gr. 73
— de l'extrait.	4 gr. 90
— du résidu tanno-résineux.	3 56
— de la poudre lixiviée.	0 27
Total.	8 gr. 73

Le résultat n'est pas atteint, bien que l'on ait employé une poudre plus riche que la précédente (2,03 au lieu de 1,61 0/0). Le titre est encore inférieur à 10 0/0.

3° Un extrait obtenu en réduisant encore le volume du distillat.

Même poudre que pour la deuxième préparation : titre 2,03 0/0.

Le liquide résiduel après distillation pèse 1250 grammes. Le rendement en extrait est de 72 grammes, soit 14,4 0/0. Le résidu tanno-résineux pèse 5 grammes.

Dosage de la caféine :

Dans l'extrait	8 gr. 06, soit 11,20 0/0
Dans le résidu tanno-résineux	0 gr. 66, soit 3,30 0/0

Bilan de la caféine :

Caféine de la poudre initiale	8 gr. 73
— de l'extrait	8 gr. 06
— du résidu tanno-résineux	0 66
Différence	0 01
Total	8 gr. 73

L'extrait a dépassé le titre, mais renferme la totalité de la résine (extrait trop dur).

Conclusions :

- 1) L'épuisement est complet par le procédé Codex.
- 2) Le précipité tanno-résineux entraîne une partie de la caféine.
- 3) En incorporant la résine on obtient le titre voulu. »

Les auteurs considèrent comme inutilisable le produit dans lequel la résine est entièrement incorporée ; mais ils

ne disent pas comment se comporte un extrait ainsi préparé, au point de vue de la conservation.

Allard (20), à son tour, étudie la teneur en caféine de l'extrait de cola Codex. Voici le résultat de ses observations :

1° 150 kilos de noix de cola, titrant 2,8 0/0 de caféine, ont donné 30 kilos d'extrait, soit 20 0/0. L'extrait contient 10,6 0/0 d'alcaloïde, titre dépassant celui qui est exigé par le Codex. En admettant que la caféine ait été retirée intégralement de la poudre, l'extrait aurait dû contenir $\frac{2,8}{0,2}$, soit 14 0/0 de caféine. La perte a donc été de 3,4 0/0.

2° 150 kilos de noix titrant 2,16 0/0, ont donné 26 kilos d'extrait, soit 17,3 0/0, renfermant 8,1 0/0 de caféine. L'extrait n'est plus conforme aux prescriptions du Codex. La teneur théorique en alcaloïde aurait dû être : $\frac{2,16}{0,17}$, soit 12,6 0/0. Il y a donc perte de 4,5 0/0 en caféine.

Ces deux extraits ont été préparés sans filtration ; le chiffre trouvé dans le dosage des noix se rapporte à une poudre non desséchée à l'étuve, semblable à celle qui a été employée pour préparer l'extrait. Dans les deux cas la lixiviation a été poussée jusqu'à obtention d'un liquide incolore. La concentration après distillation a été faite dans un appareil à vide.

Ces deux observations se rapportent à des préparations industrielles. Il semble en résulter, qu'en partant de noix de cola renfermant la quantité normale de caféine, on peut obtenir un extrait non conforme au Codex :

1° Par suite de la perte en caféine qui se produit toujours dans la préparation, perte qui s'élève à 3 ou 4 0/0 du poids de l'extrait dans le cas où on ne filtre pas la colature, et qui peut être supérieure à ce chiffre, quand on suit scrupuleusement le mode opératoire du Codex.

2° Par suite d'un rendement qui dépasse souvent le rendement théorique qui est de 12,5 0/0.

3° Parce que le titrage de la cola est fait sur une poudre préalablement desséchée à 100°, et que l'extrait est préparé avec une poudre non desséchée.

Parmi tous les moyens qui ont été employés pour tenter d'arriver à produire un extrait de cola Codex, je signale celui que préconise l'Union pharmaceutique de 1911 (22) : c'est le retour au mode opératoire du supplément au Codex de 1884, c'est-à-dire la préparation sans filtration, mais en ajoutant de l'alcool à la fin de l'opération pour homogénéiser le produit.

En un mot, chacun a cherché à tourner la difficulté, et tous les résultats obtenus démontrent qu'il est impossible de réaliser, en suivant la marche donnée par le Codex de 1908, un extrait ferme de cola, lisse, homogène, et titrant 10 0/0 de caféine.

Le supplément à la pharmacopée française (24), publié en 1920, modifie ainsi, page 41, la formule de 1908 :

Extrait de cola

Page 261 : « Dans la formule, après : (Alcool à 60°),
ajoutez :

Alcool à 80° Q. S.

Deuxième alinéa, deuxième ligne.

Terminez la phrase après « extrait d'aconit », et remplacez par : « Lorsque l'extrait aura acquis une consistance molle, ajoutez-y environ le huitième de son poids d'alcool à 80°; mélangez exactement et achevez l'évaporation jusqu'à consistance d'extrait ferme ».

Cette modification n'a pas été d'une grande utilité pour les praticiens : motivée sans doute par les critiques faites sur la méthode 1908, elle semble venir à leur secours. Mais il suffit de lire attentivement la rectification, et de voir exactement en quoi elle consiste, pour se rendre compte immédiatement qu'elle n'exerce pas la moindre influence sur l'extrait au point de vue de la teneur en alcaloïde.

En effet, je me reporte à la page 261 du Codex : « Terminez ensuite l'opération comme il a été dit pour l'extrait d'aconit, mais en poussant l'évaporation jusqu'à consistance d'extrait ferme ». Je constate que la filtration subsiste, et, avec elle, la perte de la portion de caféine retenue par le précipité tanno-résineux.

Donc, de ce côté, la difficulté subsiste.

Quant à l'addition d'alcool à 80°, lorsque l'extrait aura acquis la consistance molle, elle ne saurait avoir un autre effet que de rendre le produit un peu plus homogène. Comme précédemment, une forte proportion de caféine échappe au préparateur le plus habile, et il est vraisemblable que l'extrait ainsi obtenu ne tarde pas à se séparer en deux parties comme son ancêtre de 1908.

Les observations qui précèdent, et l'opinion des gens qui sont directement intéressés par la question, peuvent se résumer comme il suit :

L'épuisement de la poudre de cola peut être complet par la formule du Codex, 1908 ; mais, pour des causes non définies, ce résultat n'est pas toujours atteint.

Au cours de la préparation, il se forme un précipité qui peut retenir jusqu'à 50 0/0 de l'alcaloïde de la noix. Si l'on sépare ce précipité, comme le prescrit la pharmacopée, l'extrait n'a pas le titre légal ; si on l'incorpore à l'extrait, le produit obtenu n'est pas utilisable pour le pharmacien.

Les conséquences de cet état de choses sont simplement désastreuses : l'extrait de cola est surtout employé pour la fabrication des saccharures vermicellés, dans lesquels on doit retrouver sensiblement le titre alcaloïdique de la drogue ; ils doivent donc, eux-mêmes, avoir le titre légal. La préparation de l'extrait ne permettant pas d'arriver au titre de 10 0/0, certains industriels y suppléent, en ajoutant purement et simplement de la caféine, en remplacement de l'alcaloïde déficitaire. Le résultat, au point de vue économique est piteux : 1° perte d'alcaloïde au cours de la préparation ; 2° augmentation du prix de revient par suite de l'addition de caféine après coup. Cette façon de faire est d'autant plus déplorable, que les semences de cola, ainsi que nous l'avons vu, contiennent une quantité de caféine au moins suffisante, pour obtenir le titre légal. On ne saurait cependant faire grief de ce subterfuge à des gens qui n'ont

d'autre moyen pour satisfaire aux exigences de la pharmacopée qui, cependant, leur a imposé une formule.

A la suite de ces constatations, il pouvait paraître intéressant de consulter les pharmacopées étrangères, et d'étudier leurs différentes formules d'extrait de cola. Dans la liste de celles que j'ai pu voir à la bibliothèque de l'Université, deux seulement ont une formule d'extrait ferme ; cinq ont une formule d'extrait fluide.

Extrait ferme (23)

Espagne (11). — Lixiviation par alcool à 70° ; distillation et concentration au bain-marie en consistance ferme (Pharm. 1905).

Grèce (10). — Comme France 1895, soit déplacement par six parties d'alcool à 60° ; distillation au bain-marie et concentration en consistance ferme (Pharm. 1899).

Il n'y a pas de titre alcaloïdique exigé pour ces préparations. Il paraît vraisemblable que les produits obtenus sont, au point de vue organoleptique, à rejeter.

Extrait fluide

Allemagne (12). — Epuisement par l'alcool à 31° ; concentration en extrait fluide (Pharm. 1906).

Autriche (13). — Humectation.

Cola	100
Alcool à 34°	37
Glycérine	10

Lixiviation par alcool à 34° ; réserve des premières li-

queurs (85 parties) ; concentration du reste au bain-marie, pour obtenir 100 grammes de produit (Pharm. 1906).

Belgique (14). — Epuisement par alcool à 60°. L'extrait doit laisser 12 0/0 de résidu sec (Pharm. 1906).

Grèce (10). — Extrait fluide à poids égal par alcool à 31° (Pharm. 1899).

Suisse (6). — Extrait fluide par alcool à 68°. L'extrait doit contenir au moins 1,5 0/0 de caféine et théobromine (Pharm. 1893).

Titre des extraits fluides

Autriche (13). 1 0/0 de caféine

Suisse (6). 1,5 0/0 de caféine et théobromine

De cet examen il résulte qu'on semble s'être beaucoup plus intéressé à la cola en France que partout ailleurs. A cela, rien que de naturel, puisque c'est chez nous que la drogue a été le mieux étudiée, et c'est sans doute cette parfaite connaissance de la graine de cola qui justifie les exigences de notre pharmacopée.

Maintenant que nous sommes fixés sur les résultats que l'on obtient en préparant l'extrait de cola avec la formule du Codex de 1908, une question se pose : Peut-on, par un procédé pharmaceutique défini, préparer un extrait ferme de cola, présentant tous les caractères organoleptiques désirables et titrant 10 0/0 de caféine ? C'est à la solution de ce problème que vont tendre tous mes efforts

CHAPITRE III

Exposé de mes travaux personnels : Conclusions

Je n'ai point cherché à réaliser un extrait de cola Codex ; l'expérience prouve clairement que la chose est impossible. Cependant, j'ai fait diverses préparations, au cours desquelles je me suis efforcé de ne point trop m'écarter de la marche à suivre donnée par la pharmacopée. Voici un premier extrait, préparé selon la formule du Codex de 1908, en supprimant la filtration après récupération de l'alcool, et en appliquant la modification apportée par le supplément de 1920.

L'opération a porté sur 500 grammes de poudre de cola 1/2, tamis n° 30, titre alcaloïdique : 1,61 0/0 (titrage opéré sur la poudre non desséchée). J'ai appliqué à tous mes dosages de poudres de cola, la méthode donnée par le Codex de 1908, p. 168.

La lixiviation a été faite suivant les règles prescrites : soit humectation uniforme de la poudre avec l'alcool à 60°, contact de deux heures en vase clos, puis introduction dans un percolateur après passage sur un tamis ; enfin, addition d'alcool et macération de quarante-huit heures.

L'épuisement a été poussé jusqu'à obtention d'un liquide incolore. La colature recueillie, absolument limpide, pesait

3 kil. 320 grammes. Après la récupération de l'alcool, faite à l'aide d'un petit alambic Deroy à bain-marie, le liquide restant dans la cucurbite est trouble, sans toutefois présenter de masses en suspension. J'ai continué la concentration sans filtrer ; au fur et à mesure que l'opération s'avance, le précipité tanno-résineux, de pulvérulent qu'il était, prend l'aspect de grains durs et cassants, dont la grosseur varie de la taille d'une tête d'épingle à celle d'une noisette. La partie liquide reste trouble, presque jusqu'à la fin de l'opération ; cependant elle s'éclaircit et prend de la consistance. Quand ce liquide est arrivé à la consistance d'extrait mou, j'ai ajouté, comme le préconise le supplément du Codex, environ le huitième du poids total d'alcool à 80°. Malgré cela, pour homogénéiser la masse, j'ai dû avoir recours à un pilon ! La concentration a été poussée en consistance d'extrait ferme. L'extrait obtenu était homogène mais non lisse, et se présentait sous l'aspect d'une masse pilulaire bien pistée. C'était une belle pâte, n'ayant aucun des caractères des extraits pharmaceutiques.

Le rendement par rapport à la poudre est assez élevé :

73 grammes pour 500, soit 14,6 0/0

Titre en caféine. 11 0/0

Si l'on considère que la poudre de cola employée titrait 1,61 0/0, on peut voir exactement comment s'est comportée la caféine au cours de cette préparation :

Caféine de la poudre. 8 gr. 05

Caféine de l'extrait. 8 03

Ecart. 0 gr. 02

De ce résultat on peut déduire que l'épuisement a été complet. L'extrait dépasse le titre exigé, mais ses caractères organoleptiques laissent à désirer, en un mot il n'est pas marchand. Donc, bien qu'il réponde aux exigences de la pharmacopée au point de vue du titre alcaloïdique, ce produit, de préparation compliquée, et de bonne conservation non assurée, est à rejeter.

J'ai répété la même opération sur des colas 1/4 :

500 grammes de poudre de cola 1/4, tamis n° 30, titre : 1,41 (titrage opéré sur la poudre non desséchée), ont été traités comme précédemment, c'est-à-dire conformément aux règles prescrites pour la lixiviation. Les premières portions de la colature sont constituées par un liquide très foncé, presque noir ; puis la teinte s'atténue, et le produit devient rapidement incolore.

J'ai obtenu 2.660 grammes de colature.

Avant d'introduire cette dernière dans le bain-marie de l'alambic pour en retirer l'alcool, j'y ai ajouté un peu de glycérine, soit environ un dixième du poids correspondant au rendement présumé en extrait (comme dans l'extrait précédent, j'avais obtenu un rendement de 73 grammes, j'ai ajouté 8 grammes de glycérine) :

Après récupération totale de l'alcool, le liquide restant dans le bain-marie est clair. Au cours de la concentration, il se forme à la surface du liquide une pellicule légère et cassante ; l'opération avançant, cette pellicule devient molle, puis prend l'aspect de grains mous et filants qui s'incorporent d'eux-mêmes à l'extrait. Il n'y a pas eu forma-

tion du précipité tanno-résineux. L'extrait est lisse et homogène, mais dur et cassant, et ressemble à s'y méprendre à un morceau d'aloès.

Le rendement est très élevé : 95 grammes d'extrait pour 500 grammes de poudre, soit 19 0/0.

Il résulte de cet essai que la cola 1/4 paraît beaucoup plus riche en matières extractives que la cola 1/2. Dans ce cas, il ne semble pas indiqué d'ajouter de la glycérine qui, augmentant encore le rendement, concourt à la diminution du titre en caféine. Cet extrait titre 6 0/0.

Bilan de la caféine :

Caféine de la poudre	7 gr. 05
Caféine de l'extrait	5 70
Caféine restée dans les mares	1 gr. 35

Cette différence en caféine fut-elle passée dans l'extrait que ce dernier, bien que contenant la totalité de l'alkaloïde de la noix, n'arriverait pas au titre légal par suite de l'excès de rendement. Il titrerait : $\frac{7,5 \times 100}{95} = 7,84$ 0/0.

Un deuxième extrait refait dans les mêmes conditions avec des colas 1/4 a donné les mêmes résultats : même rendement, même titre ; la teneur en alkaloïde étant inférieure à 10 0/0, un tel extrait ne saurait être accepté.

Je ne me suis point limité à ce cas au point de vue de l'emploi de la glycérine comme dissolvant du précipité tanno-résineux,

Extrait de cola 1/2, repris par la glycérine

500 grammes de poudre de cola 1/2, tamis n° 30, titre 1,61 ont été traités ainsi que le prescrit la pharmacopée, et ont donné 3.390 grammes de colature, qui a été additionnée de 7 grammes de glycérine puis introduite dans le bain-marie de l'alambic. A l'ouverture de l'appareil distillatoire, le liquide est trouble. Le précipité reste pulvérulent et en suspension jusque vers la fin de l'opération, puis il devient granuleux, et, malgré l'addition de glycérine, il est impossible de l'incorporer à l'extrait. Le produit obtenu, de coloration rouge brique, a un aspect terreux, et se trouve aussi inutilisable que celui que l'on obtient avec la formule du Codex.

Rendement : 80 grammes, soit 16 0/0.

Le rendement normal, sans tenir compte de l'addition de glycérine, serait de 73 grammes, soit 14,6 0/0.

Titre en caféine.	10,04 0/0
Caféine de la poudre	8 gr. 05
Caféine de l'extrait	8 03
Ecart.	<u>0 gr. 02</u>

On peut affirmer que l'épuisement a été complet, car cet écart de 2 centigrammes en caféine peut aussi bien provenir d'une légère erreur de pesée, que de ce fait, qu'il m'a été impossible de rendre l'extrait parfaitement homogène.

Des deux expériences précédentes on peut conclure que l'addition de glycérine n'est d'aucun secours. En ce qui concerne les colas 1/4, la glycérine semble dissoudre par-

faitement le précipité ; mais il est à remarquer que cette variété de cola est peu ou pas résineuse ; en outre, du fait de cette addition, le rendement qui est déjà énorme, se trouve considérablement augmenté, et cela, au détriment du titre en caféine. Avec les colas 1 /2, le résultat est nul ; la dissolution du précipité tanno-résineux n'est pas complète. Encore, ce résultat partiel n'est-il obtenu qu'à la condition expresse d'isoler le précipité pour le reprendre par la glycérine, ce qui constitue une opération supplémentaire. L'extrait n'est pas homogène et le titre se trouve sensiblement abaissé. J'ai donc abandonné cette voie.

Extrait de cola, avec addition d'acide chlorhydrique

Songeant aux résultats obtenus par l'intervention de l'acide chlorhydrique dans le traitement des quinquinas, j'ai préparé un extrait en acidifiant le véhicule, alcool à 60°, par l'acide chlorhydrique, à raison de 0 gr. 25 par litre. L'opération a été tentée sur 500 grammes de poudre de cola 1 /2, titre 1,61 et a été conduite selon les règles prescrites. La colature, très foncée dans la première moitié, est devenue rapidement incolore.

Colature recueillie : 2.400 grammes.

Après récupération totale de l'alcool, le liquide restant dans le bain-marie est trouble ; le précipité tanno-résineux ne tarde pas à se former en petits grains rouges, sans agglomération en masse. Le produit définitif se présente sous l'aspect d'une pâte rouge et granuleuse, n'ayant aucun des caractères propres aux extraits fermes.

Rendement 95 grammes, soit 19 0/0
 Titre en caféine 8 0/0

Bilan de la caféine :

Caféine de la poudre 8 gr. 03
 Caféine de l'extrait 7 60

 Ecart 0 gr. 43

Bien qu'il ne soit resté que très peu de caféine dans les marcs, l'extrait ne titre pas 10 0/0, par suite d'un excès de rendement énorme. En outre, le produit n'a aucun des caractères organoleptiques désirables. Il est donc à rejeter.

J'ai cependant poursuivi mes recherches dans cette voie, en abaissant le titre alcoolique du véhicule à 30° pensant qu'ainsi une moins grande quantité de résine serait entraînée.

**Extrait de cola avec alcool à 30°, additionné
d'acide chlorhydrique**

500 grammes de poudre de cola 1/2, Tamis n° 30, titre 1,61, ont été lixiviés avec de l'alcool à 30°, additionné de 0 gr. 25 d'acide chlorhydrique par litre ; j'ai recueilli 3.590 grammes de colature. Après récupération de l'alcool, le liquide restant dans le bain-marie est trouble et le précipité formé reste en suspension à l'état pulvérulent jusqu'à la fin de l'opération ; il est impossible de le dissoudre. L'extrait est rouge et granuleux.

Rendement 70 grammes, soit 14 0/0
 Titre 5,50 0/0

Bilan de la caféine :

Caféine de la poudre	8 gr. 05
Caféine de l'extrait	3 85
Perte	4 gr. 20

Cette fois, l'épuisement n'a pas été complet, bien qu'il ait été poussé jusqu'à obtention d'un liquide incolore.

Je pensais que l'acide chlorhydrique m'aiderait puissamment à libérer la caféine ; les faits m'ont prouvé qu'en le faisant intervenir dans le traitement des poudres de cola, on n'obtient aucun résultat appréciable. Les extraits réalisés avec l'alcool acidifié par l'acide chlorhydrique, n'ont pas un bel aspect, ou n'arrivent pas au titre légal. On ne saurait les accepter.

L'abaissement du titre alcoolique du véhicule ne semble pas non plus avoir apporté de modification aux résultats habituellement obtenus.

Il est curieux d'autre part de noter les phénomènes qui se produisent au cours des diverses préparations, avec la formule modifiée ou non du Codex. En partant de la même poudre, traitée dans les mêmes conditions, le rendement et le titre en caféine sont variables. Il en est de même pour la formation et l'aspect du précipité tanno-résineux. Suivant que l'on opère sur des $1/4$ ou des $1/2$, le rendement est plus ou moins élevé ; les extraits de cola $1/4$ sont peu ou pas résineux ; le précipité s'incorpore facilement par addition d'alcool à 60°, mais le titre ne peut être atteint par suite d'une teneur en caféine moins élevée que dans les $1/2$ et d'un rendement exagéré en extrait. Les extraits de cola $1/2$

sont très résineux, et le précipité tanno-résineux est rebelle à l'incorporation.

Je ne cite qu'un exemple de chacun des extraits que j'ai préparés, toutes les modifications apportées à chaque préparation-type ne m'ayant donné aucun résultat. Mais j'aboutis à cette conclusion, que si l'on arrive irrégulièrement d'ailleurs à une extraction complète de la caféine par la méthode Codex, modifiée ou non, il est impossible par contre d'obtenir, en suivant cette marche, un extrait présentant les caractères organoleptiques désirables et répondant aux exigences de la pharmacopée au point de vue du titre alcaloïdique.

Pour arriver à produire un bon extrait ferme de cola, mes efforts tendront dorénavant à chercher à établir une formule dont l'exécution donne les résultats cherchés.

Ma première idée fut de chercher à produire un extrait de cola privé de résine par isolement de cette dernière dans la colature.

Extrait de cola privé de résine

500 grammes de poudre de cola 1/2, Tamis n° 30, titre 1,61, ont été traités par de l'alcool à 80°. J'ai recueilli 3.070 grammes de colature, à laquelle j'ai ajouté deux fois environ son volume d'eau ; un précipité blanc-jaunâtre abondant s'est produit. Le tout a été abandonné au repos pendant quarante-huit heures. Au bout de ce temps, la résine était complètement séparée, en un amas floconneux rassemblée au fond du récipient. Le précipité a été isolé

par filtration, lavé à l'eau distillée, repris par l'alcool et mis à l'étuve à 100° dans un cristalliseur taré. Le résidu jaune-clair et transparent pesait 2 gr. 10.

J'ai divisé alors ma colature en deux parties égales. Après avoir récupéré l'alcool dans la première portion, le liquide restant dans le bain-marie est limpide, et les traces de résine non précipitée, se sont déposées sur la paroi de la bassine, au-dessus du niveau de la colature, sous le même aspect jaune et translucide que précédemment. J'ai laissé le produit pendant vingt-quatre heures au repos. Après ce temps, un précipité abondant s'est formé au fond de la cucurbite. Séparé par filtration, ce magma, de couleur grisâtre, est gélatineux et présente tout à fait l'aspect d'un empois d'amidon. Il est insoluble dans tous les dissolvants. Ce n'est pas de la résine puisqu'elle a été séparée ; elle n'entre donc pour rien dans la formation de ce précipité.

J'ai fait l'examen microscopique de ce résidu.

1° *Examen direct :*

Le produit se présente sous l'aspect de petites masses rondes, jaunes et translucides, de grosseur inégale, isolées ou en amas ; on voit quelques grains d'amidon à forme caractéristique (2 ou 3 par champ). Un examen de la colature m'a démontré que ces derniers ont été entraînés par le véhicule, bien que le tampon de coton obturant le percolateur ait été fortement tassé.

2° *Examen en présence d'eau iodée :*

La préparation a conservé le même aspect ; seuls, les grains d'amidon vus précédemment ont pris la coloration bleue.

3^o Examen après traitement par l'acide chlorhydrique :

Après avoir traité le précipité par l'acide chlorhydrique, sur la lame même, si l'on additionne le mélange d'une goutte d'eau iodée, on perçoit à l'œil nu, un bleuissement immédiat. La préparation, vue au microscope, ne se présente plus sous le même aspect que dans les deux essais précédents : les petites masses rondes, jaunes et translucides ont disparu, et le champ microscopique est tapissé d'une multitude d'éléments, isolés ou en amas, qui ont pris la coloration bleue ; on voit à côté, en plus faible proportion, un corps jaune, amorphe et translucide, étalé en plaques.

Enfin, après avoir soumis à l'action de l'acide chlorhydrique un échantillon du précipité, je l'ai lavé abondamment par l'eau distillée bouillante :

Les premières eaux de lavage, franchement acides, ne sont pas colorées en vert par le chlorure ferrique, mais, dès qu'on a neutralisé le mélange par du carbonate de chaux, elles prennent une teinte verte intense.

Lorsque toute trace d'acide chlorhydrique a disparu dans les eaux de lavage, ces dernières prennent immédiatement une belle coloration verte par addition de chlorure ferrique.

Je suis donc en présence d'une combinaison, décomposable par l'acide chlorhydrique, avec mise en liberté d'amidon et de tanin.

C'est ce même corps qui précipite dans l'extrait fluide de Cola Codex ; je l'ai retrouvé dans trois dépôts, formés

succéssivement, après trois décantations opérées sur le même extrait.

Cette constatation faite, j'ai procédé à la concentration du filtrat. Un nouveau précipité de même nature que le précédent ne tarde pas à se former, floconneux d'abord, puis adhérent au fond de la bassine ; il m'a été impossible de l'incorporer à l'extrait. Ce dernier, de consistance dure, a l'aspect d'une masse pilulaire, et n'est pas homogène.

Rendement	12 0/0
Titre	6 0/0
Caféine de la poudre	8 gr. 05
Caféine de l'extrait	<u>3 60</u>
Différence	4 gr. 45

L'épuisement n'a certainement pas été complet. Incriminerai-je l'alcool fort, dans lequel la caféine est moins soluble que dans l'alcool à 60° ? La perte en alcaloïde atteint 55 0/0. Le rendement s'est abaissé à 12 0/0, alors qu'il était de 14 à 16 précédemment. L'extrait est à rejeter, tant au point de vue des caractères organoleptiques qu'au point de vue du titre en caféine.

Cette opération jette cependant un jour nouveau sur la question. Les résultats obtenus prouvent que la résine et le tanin ne sont pas les seuls agents de la formation du précipité. Cet amidon, précipite-t-il spontanément, ou obéit-il à l'action du tanin ? je n'ai pu le définir ; mais il me paraît vraisemblable que c'est ce produit, plus que la résine, qui empêche la dissolution et l'incorporation du précipité dit tanno-résineux et que j'appellerai dorénavant amido-

tanno-résineux. La résine de cola, étant parfaitement soluble dans l'alcool à 60°, rien ne paraîtrait devoir s'opposer à son incorporation à l'extrait, sans la présence d'un autre corps insoluble.

De cet essai, je conclus qu'il est possible d'isoler la résine dans la colature. Mais il y reste l'amidon entraîné par le véhicule, et qui précipite au cours de la préparation. Afin de chercher à obvier à cet inconvénient, j'ai tenté de saccharifier l'amidon dans la deuxième portion de ma colature :

Pour ce faire, j'ai rejeté *a priori* l'emploi de l'acide chlorhydrique, dont l'action pouvait se faire sentir, non seulement sur l'amidon, mais encore sur tous les constituants de l'extrait. J'ai eu recours à la diastase.

Afin de bien suivre la marche de l'opération, j'ai opéré sur la colature un premier dosage des matières réductrices, par la liqueur cupro-sodique, et j'ai trouvé : 1.178 0/0.

A la colature, j'ai ajouté 0 gr. 25 de diastase, puis je l'ai chauffée au bain-marie dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant sans dépasser 55°.

Deuxième dosage, une heure après le commencement de l'opération : 1.481 0/0.

Troisième dosage, une heure et demie après le précédent : 2.702 0/0.

Enfin quatrième dosage, une heure plus tard : 2.702 0/0.

Considérant l'opération comme terminée, j'ai concentré la colature. J'ai obtenu un produit jaune-brunâtre, dur et cassant, et qui ne possédait aucun des caractères d'un

extrait bien préparé. Etant donné, d'une part, les résultats obtenus, au point de vue de la teneur en alcaloïde, dans la première moitié de la colature, et d'autre part les caractères défectueux de cet extrait, je n'en ai même pas opéré le titrage.

Cette série d'insuccès, et j'en passe, ne suffit point à me décourager. Après avoir essayé de produire des extraits acétiques, je tentai de réaliser un extrait purement aqueux, par macérations successives de vingt-quatre heures. Dans cette préparation, le précipité amidonneux s'est produit : il sembla s'incorporer de lui-même à l'extrait, mais le produit final était plus que médiocre et n'arrivait pas au titre légal de 10 0/0 de caféine. Je noterai simplement que le rendement en extrait aqueux pour la cola 1 1/2, 16 0/0, m'a surpris.

Toutes les méthodes employées jusqu'alors, outre qu'elles ne m'ont donné aucun résultat pratique, nécessitent des manipulations supplémentaires et compliquées. J'ai donc cherché une autre voie. Connaissant d'une part, les mécomptes dus à la présence de la résine, et, d'autre part, la gêne apportée à l'incorporation du précipité par la grande quantité d'amidon entraîné par le véhicule, je me suis demandé s'il ne serait pas possible de se débarrasser de ces obstacles par un procédé tel, que l'on arrive d'un seul coup, à produire avec les appareils usités dans l'industrie, un extrait présentant tous les caractères désirables et possédant le titre légal.

J'ai donc songé à faire subir à l'amidon une transformation dans la noix. Quant à la résine, il suffisait, pour la

laisser dans les marcs, d'employer un véhicule qui ne soit pas susceptible de l'entraîner.

La torréfaction *ménagée* des noix de cola me parut indiquée pour tenter de changer en dextrine l'amidon gênant ; la résine de cola possédant les caractères des gommés-résines, est insoluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool fort, mais très soluble dans l'alcool hydraté (L'alcool à 60°, prescrit par le Codex de 1908, constitue pour ce corps un dissolvant idéal). La caféine, le tanin, la gomme, le glucose, la dextrine, étant d'autre part parfaitement solubles dans l'eau, j'ai adopté ce dernier véhicule.

L'essai suivant fut donc tenté :

**Extrait aqueux de cola, obtenu par lixiviation
de la poudre de noix
ayant subi une torréfaction ménagée**

L'opération a porté sur 200 grammes de noix de cola 1/2, titre 1.40, dosage fait sur la poudre non desséchée.

Les noix ont été chauffées dans une marmite en fonte, en les agitant continuellement. Après brunissement de la périphérie, les graines se sont fendillées, et ont dégagé une odeur aromatique très marquée, rappelant celle du chocolat. L'opération a été arrêtée à ce moment : elle avait duré vingt minutes.

Les noix ainsi chauffées sont devenues friables et s'écrasent aisément sous le choc léger d'un marteau ou d'un pilon. Le changement dans la coupe de la graine est à peine mar-

qué : la teinte brune de l'intérieur du cotylédon a légèrement foncé. L'examen microscopique de la coupe en présence d'eau iodée permet de suivre la transformation subie par les grains au cours de la torréfaction. La dextrinisation n'est pas absolument complète.

En déplaçant la préparation d'un centre vers la périphérie de la graine on aperçoit d'abord des grains nettement bleus. La teinte devient graduellement bleue grisâtre, puis rouge violacé : Dans la zone externe de nombreux grains sont déformés ou éclatés. Les fragments obtenus par le choc passent aisément dans un moulin à café ordinaire ; la poudre de noix de cola ainsi torréfiée est un peu plus foncée que la poudre de noix sèches et dégage une odeur agréable.

Après cette torréfaction ménagée, j'ai constaté que les noix avaient perdu 15 0/0 de leur poids. Il me restait donc 170 grammes de poudre. Un titrage opéré à ce moment a révélé un titre en caféine de 1,64 0/0.

Il est donc facile de voir comment s'est comporté la caféine au cours de cet essai :

Caféine de la poudre de noix sèche. . . .	$1,40 \times 200 = 2$	gr. 80
Caféine de la poudre de noix torréfiée. . .	$1,64 \times 170 = 2$	785
Différence.		0 gr. 015

Devant cet écart de 15 milligrammes, dois-je conclure qu'il y a eu perte d'alealoïde, ou imputer cette différence minime à une autre cause ? Quoi qu'il en soit, j'ai poursuivi mon essai.

La poudre, dont le grain correspondait au tamis n° 15, a été humectée uniformément avec de l'eau froide, puis, après contact de deux heures, introduite dans un appareil à déplacement.

La lixiviation a été faite séance tenante avec de l'eau bouillante, sans macération préalable. La colature sort d'abord foncée et visqueuse, puis devient jaunâtre, et enfin incolore. L'opération, arrêtée à ce moment, a permis d'obtenir 1,100 grammes de colature.

La concentration au bain-marie s'est faite normalement, sans apparition de précipité d'aucune sorte, et le liquide est resté limpide jusqu'à ce qu'il ait pris la consistance d'extrait ferme.

Le rendement a été de 27 grammes, soit 13,5 0/0, par rapport à la poudre non torréfiée.

Le titre a atteint 10 0/0.

Bilan de la caféine :

Caféine de la poudre initiale.		2 gr. 80
Caféine de la poudre torréfiée	2 gr. 785	
Caféine de l'extrait	<u>2 70</u>	<u>2 70</u>
Difference, par rapport à la poudre torréfiée .	0 gr. 085	
Difference par rapport à la poudre initiale . .		0 gr. 10

- L'épuisement a été à peu près complet.

L'opération, c'est-à-dire le chauffage des noix, la lixiviation et la concentration, a duré vingt-quatre heures.

L'extrait obtenu est lisse, onctueux, homogène ; il n'adhère pas aux doigts, présente en un mot tous les carac-

tères organoleptiques désirables, tout en arrivant au titre légal. Je dis dès maintenant que le produit obtenu au cours de cette préparation a été conservé pendant huit mois, dans ma pharmacie, logé dans un pot la plupart du temps démuní de couvercle, sans subir la moindre altération.

Devant un tel résultat, je n'ai pas hésité à poursuivre mes recherches dans cette voie.

Je fis donc une deuxième préparation, portant sur le même lot de noix de cola 1/2, en étudiant de plus près la marche de l'opération.

600 grammes de noix de cola 1/2 ont été chauffées comme dans l'essai précédent dans une marmite en fonte, en agitant continuellement. La torréfaction a été poussée jusqu'à fendillement des noix et dégagement de l'odeur aromatique signalée plus haut. Les graines de cola n'ont subi aucune altération sauf le brunissement de leur périphérie, sans trace de carbonisation à l'intérieur.

La perte en poids a été de 16 0/0, soit 1 0/0 de plus que dans le premier essai.

Les noix ont été pulvérisées grossièrement d'abord par contusion, puis, les fragments ainsi obtenus, ont été passés dans un moulin à café dont la vis de réglage avait été serrée à fond. Le grain de la poudre correspond au tamis n° 15 ; le dosage de la caféine dans cette dernière révèle une teneur alcaloïdique de 1,666 0/0.

Caféine de la poudre initiale. . . .	$600 \times 1,40 = 8$	gr. 40
Caféine de la poudre torréfiée . . .	$504 \times 1,666 = 8$	39
Différence.		0 gr. 01

Ce résultat permet de conclure qu'au cours du chauffage des noix de cola dans les conditions précitées, il n'y a pas eu perte d'alcaloïde.

La poudre, humectée uniformément avec de l'eau froide, a été abandonnée à elle-même pendant deux heures en vase clos, puis lixiviée à l'eau bouillante, sans macération préalable. La colature sort foncée et visqueuse, pendant le premier tiers de l'écoulement, puis s'éclaircit peu à peu pour devenir incolore. Cette fois, l'épuisement a été poussé au delà de l'obtention du liquide incolore, jusqu'à production de 3.400 grammes de colature limpide.

La concentration au bain-marie s'est faite sans apparition de précipité, et le liquide est resté limpide pendant tout le cours de l'opération, jusqu'à ce que le produit prenne la consistance ferme.

Rendement par rapport à la noix non chauffée : 74 grammes, soit 12,33 0/0.

Titre : 11,30 0/0.

Bilan de la caféine :

Caféine de la poudre initiale	8 gr. 40
Caféine de la poudre torréfiée.	8 gr. 39
Caféine de l'extrait.	8 36
Différence par rapport à la poudre initiale. . .	0 gr. 04
Différence par rapport à la poudre torréfiée. . .	0 gr. 03

Je n'ai pu déceler ces traces de caféine dans les mares.

Il paraît donc permis de conclure, qu'au cours de cet essai, l'épuisement a été pratiquement complet.

L'extrait ainsi obtenu est lisse, onctueux, homogène.

dépasse de beaucoup le titre légal et présente tous les caractères organoleptiques désirables.

Je ne saurais dire le nombre de préparations que j'ai faites en suivant cette méthode ; mais, ce que je puis affirmer, c'est qu'en ce qui concerne les colas 1/2, le titre de 10 0/0 de caféine est toujours atteint et très souvent dépassé, même avec des noix de teneur alcaloïdique moyenne. En un mot les extraits aqueux de cola 1/2 ayant subi la torréfaction ménagée, contiennent la totalité de la caféine de la noix. Mes essais, ainsi que l'on peut s'en rendre compte, n'ont jamais porté que sur des variétés de teneur alcaloïdique moyenne.

Dans ces conditions, le rendement moyen, par rapport à la noix sèche, pour les colas 1/2, est de 12,5 0/0, avec extrêmes de 11,5 et 13,5. Le titre moyen est de 11,4, avec extrêmes de 9,8 et 13 0/0. Le produit a un très bel aspect.

Avant de m'arrêter à définir les caractères propres des extraits fermes obtenus en partant de la noix de cola 1/2 ayant subi la torréfaction ménagée, je dois dire un mot des essais que j'ai tentés dans les mêmes conditions sur les colas 1/4.

Ils ont été nombreux, et j'apporte ici les résultats d'une opération soigneusement étudiée, d'où il ressort que dans cette variété, seul, le rendement exagéré empêche d'arriver à produire des extraits au titre légal.

**Extrait aqueux de cola 1/4, après torréfaction
ménagée de la noix**

L'opération a porté sur 500 grammes de noix, titre 1,36 (titrage opéré sur la poudre non desséchée).

Les graines entières ont été chauffées dans les mêmes conditions que les noix de cola 1/2. Comme ces dernières, sous l'action de la chaleur elles se fendillent et dégagent la même odeur aromatique, rappelant celle du cacao. L'opération a été arrêtée au même point que pour les colas 1/2. La graine a été pulvérisée de façon à obtenir une poudre tamis n° 15.

Perte en poids : 15 0/0. Il me restait donc 425 grammes de noix.

Titre en caféine	1,59 0/0
Caféine de la poudre initiale	$500 \times 1,36 = 6 \text{ gr. } 80$
Caféine de la poudre torréfiée. . . .	$425 \times 1,59 = 6 \quad 75$
Ecart.	$0 \text{ gr. } 05$

S'il y a eu perte en caféine, elle n'est pas très sensible, et cette différence ne semble pas devoir être un obstacle à l'obtention du titre légal.

La lixiviation à l'eau bouillante a été faite suivant les règles indiquées pour les colas 1/2 et poussée jusqu'à obtention d'un liquide incolore. J'ai recueilli 3600 grammes de colature. La concentration s'est faite normalement, sans apparition de précipité, et le produit obtenu, lisse, onctueux et homogène a un fort bel aspect

Rendement.	80 grammes, soit 16 0/0
Titre alcaloïdique.	7,5 0/0
Caféine de la poudre initiale.	6 gr. 80
Caféine de la poudre torréfiée.	6 gr. 75
Caféine de l'extrait.	6 6
Différence par rapport à la poudre initiale. . .	0 gr. 80
Différence par rapport à la poudre torréfiée . .	0 gr. 75

L'écart est cette fois sensible et démontre que l'épuisement n'a pas été absolument complet. Mais, l'eût-il été, que le titre alcaloïdique de l'extrait eût été encore inférieur au titre légal.

$$\frac{1,36 \times 100}{16} = 8,50 \text{ 0/0}$$

Malgré tous les soins apportés aux préparations faites avec la variété cola 1/4, je ne suis arrivé à obtenir un épuisement complet qu'en poussant la lixiviation bien au-delà de l'obtention d'une colature incolore. La poudre de cola 1/4, vraisemblablement plus mucilagineuse que la poudre de cola 1/2, forme dans le percolateur un bouchon compact, difficilement pénétrable par le véhicule. L'addition de sable fin à la poudre n'a pas changé sensiblement les résultats.

Le rendement moyen pour cette variété, a été dans mes essais de 16 0/0, avec extrêmes de 14 à 19 0/0 et le titre moyen de 6,5 0/0 avec extrêmes de 5 et 8,5 0/0. Il est donc impossible d'obtenir avec la variété cola 1/4 un extrait aqueux titrant 10 0/0. Nous avons constaté précédemment qu'il en était de même pour l'extrait alcoolique. Mais on verra plus loin que la cola 1/4 peut néanmoins être utilisée avec avantage.

Au cours de toutes ces opérations, j'ai pu me rendre compte qu'il est préférable, pour les colas $1/2$ et les colas $1/4$, d'employer pour la lixiviation une poudre demi-fine.

En opérant avec la poudre passée au tamis n° 30, ainsi que le prescrit le Codex, l'épuisement est très long et d'un rendement tout à fait irrégulier. J'ai essayé des poudres de ténuité différente entre le tamis n° 30 et le tamis n° 9, poudre grossière. Après une série de tâtonnements, auxquels j'ai consacré trois mois d'expériences, j'ai été amené à constater que le véhicule, en l'espèce l'eau, pénétrait et épuisait parfaitement la poudre passée au tamis n° 15.

**Caractères propres à l'extrait ferme aqueux
de noix de cola ayant subi la torréfaction ménagée**

L'extrait ferme aqueux de cola modérément torréfiée est de couleur brun foncé, lisse, onctueux et homogène ; il n'adhère pas aux doigts. La saveur est légèrement amère et astringente, l'odeur agréable. Il est soluble dans dix fois son volume d'eau distillée sans précipité ; la solution ainsi obtenue ne trouble pas par addition de tanin. L'extrait ferme aqueux de cola est également soluble dans l'alcool à 60°, avec un très léger trouble donnant après repos un dépôt peu appréciable. Enfin, et surtout, il contient la totalité de la caféine de la noix.

Afin de voir si les principales matières de la graine ont eu à souffrir de l'action de la chaleur, j'ai recherché dans mes extraits la gomme, la dextrine et le tanin.

Recherche de la gomme, de la dextrine et du tanin

Cinq grammes d'extrait ferme ont été dissous dans cinquante centimètres cube d'eau distillée, et la solution a été traitée par l'alcool fort jusqu'à cessation de précipité. Ce dernier est très abondant et de couleur brune; une partie reste en suspension, l'autre forme un magma qui adhère au fond du récipient. Le précipité, séparé par filtration, repris par l'eau se dissout rapidement en donnant une solution jaune rougeâtre parfaitement limpide. Cette dernière, traitée par le sous-acétate de plomb, donne un précipité floconneux blanc abondant de gomme.

Le précipité gommeux a été séparé par filtration, et le filtrat additionné d'alcool fort, donne un précipité blanc qui se sépare assez rapidement et prend une belle coloration rouge vineux sous l'action de l'eau iodée : réaction caractéristique de la dextrine.

L'action de la chaleur sur les noix de cola, au moyen de la torréfaction ménagée, a bien eu pour résultat la transformation de l'amidon en dextrine.

Enfin, une solution de cinq grammes d'extrait ferme de cola dans cinquante centimètres cube d'eau distillée a été agitée avec cinquante centimètres cube de mélange éthéro-alcoolique. La solution éthéro-alcoolique, décantée et reprise par 100 centimètres cube d'eau distillée, a donné un soluté aqueux jaunâtre qui, traité par le chlorure ferrique, s'est coloré en vert. En outre, cette solution aqueuse précipite par l'acide chlorydrique et se colore en brun sous l'influence

des alcalis. Ces réactions mettent en évidence la présence du tanin dans l'extrait.

Donc, pas plus que la gomme, le tanin n'a été détruit par l'action de la chaleur.

La résine n'existant pas dans l'extrait, ces caractères sont communs aux extraits fermes aqueux de cola 1/2 et de cola 1/4 modérément torréfiée.

Tous ces caractères réunis, rendent le produit éminemment propre aux usages pharmaceutiques, qu'il s'agisse de préparations aqueuses ou hydro-alcooliques. L'extrait aqueux pur de cola 1/4, n'arrivant pas au titre légal, par suite du rendement exagéré en matières extractives de cette variété, ne saurait être employé. Cependant, il peut être utilisé pour la rectification des extraits de cola 1/2 dépassant la teneur alcaloïdique légale. Cette rectification peut se faire par simple mélange des extraits, en proportions déterminées, ou en additionnant la poudre de cola 1/2 d'une quantité calculée de poudre de cola 1/4, avant de procéder à la lixiviation.

Les saccharures préparés avec l'extrait aqueux de cola 1/2 modérément torréfiée ont un fort bel aspect et répondent aux exigences de la pharmacopée.

Tous mes dosages de caféine dans mes extraits ont été opérés suivant la méthode du Codex de 1908.

J'ai cependant expérimenté la méthode Meillère, exposée dans le Journal de Pharmacie et de Chimie de 1920, t. II, p. 18, dont voici le principe :

Dissoudre 25 grammes d'extrait de cola dans 200 centimètres cube d'eau distillée, décanté après quelques ins-

tants de repos. Le dépôt, qui contient parfois de petits fragments d'extrait, est trituré au mortier, puis mis à bouillir avec 10 à 15 centimètres cube d'eau. Les liqueurs réunies sont additionnées de sous-acétate de plomb, tant que ce réactif donne un précipité (10 à 20 centimètres cube suivant les échantillons) ; on complète ensuite à 250 centimètres cube, et on jette la liqueur sur un filtre.

Une partie aliquote du liquide filtré est épuisée méthodiquement par un dissolvant de la caféine non miscible à l'eau (chloroforme de préférence). Pour bénéficier le plus possible du coefficient de partage, il convient de traiter la liqueur de cola par fractions de 10 à 20 centimètres cube, agitées avec au moins cinq volumes (50 à 100 cm. c.) de chloroforme. Il peut arriver qu'en opérant rapidement, un peu de chloroforme émulsionné reste dans le liquide résultant de la réunion des portions aqueuses traitées. Un deuxième épuisement sur les fractions de 25 cm. c., et avec le double volume seulement de chloroforme (50 cm. c.) permet de retrouver des quantités, d'ailleurs peu considérables de caféine, le premier traitement, dans les conditions que nous avons précisées, assurant un épuisement presque complet du soluté de cola. La séparation de l'excès de plomb par le sulfate de soude est inutile.

Les résultats obtenus par cette méthode sont sensiblement égaux à ceux que l'on obtient par la méthode Codex, même légèrement supérieurs ; ceci tient sans doute à ce fait, que le précipité plombique représente, dans la solution, un volume dont il n'est pas tenu compte

Ce procédé, plus rapide que celui du Codex, a l'inconvénient de nécessiter l'emploi d'une grande quantité de chloroforme.

Identification de la caféine

Le produit dosé dans mes extraits se présente sous l'aspect de fines aiguilles, longues et soyeuses, presque incolores avec quelques légères traces de souillure sur les bords du cristalliseur.

L'alcaloïde recueilli présente les caractères suivants :

La solution à 0 gr., 15 centigrammes pour 10 grammes d'eau distillée,

1) Non altérée par l'iodure de potassium ioduré, donne un précipité abondant en présence d'une trace d'acide chlorhydrique.

2) Additionnée de quelques gouttes de solution de bichlorure de mercure à 1 0/0, donne immédiatement un précipité cristallin.

3) Précipité sous l'action du tanin : précipité blanc abondant.

L'alcaloïde :

1) Ajouté à une solution de chlorure d'or à 1 0/0, en présence de potasse caustique, réduit la liqueur à la température du bain-marie, en donnant un précipité noir d'or métallique.

2) Ajouté à la solution ammoniacale de nitrate d'argent,

réduit la liqueur à la température du bain-marie en donnant un dépôt noir d'argent métallique.

3) En solution sulfurique, additionnée de bichromate de potasse en solution à 10 0/0, donne à la température du bain-marie, une coloration verte.

4) Réduit à la température du bain-marie la solution de permanganate additionnée d'acide sulfurique. La liqueur devient incolore et laisse déposer du bioxyde de manganèse. Le liquide, filtré et évaporé à siccité, laisse un résidu jaunâtre qui se dissout dans l'eau avec une teinte pourpre ; la coloration devient plus intense en présence d'ammoniaque.

5) Mélangé à du chlorate de potasse et de l'acide chlorhydrique, la liqueur ainsi obtenue additionnée de sel ammoniac et évaporée à siccité donne une belle coloration rouge.

6) Les cristaux ajoutés à l'eau bromée rougissent, puis se dissolvent à la température du bain-marie. En ajoutant alors à la liqueur de l'ammoniaque, on obtient un précipité floconneux.

7) La solution du produit dans l'eau bromée, évaporée à siccité, donne un composé rouge orangé qui se colore en pourpre en présence d'ammoniaque, et en bleu indigo après addition d'un sel ferreux.

8) La solution de l'alcaloïde dans l'acide azotique, portée à l'ébullition et évaporée à sec, laisse un résidu jaunâtre qui se colore en rouge par addition d'ammoniaque. Ici, comme dans les réactions précédentes, la coloration rouge pourpre, provoquée par addition d'ammoniaque, ne peut

être due qu'à la murexide. Le produit dosé dans mes extraits est bien de la caféine.

Après tous ces essais, il pouvait paraître intéressant d'essayer de produire avec les colas modérément torréfiées, un extrait alcoolique.

L'opération a porté sur 200 grammes de noix de cola 1/2 titre 1,40.

Les noix ont été soumises à la torréfaction ménagée ; la pulvérisation, faite par contusion et mouture ; le grain de la poudre correspond au tamis n° 15. La lixiviation a été opérée avec de l'alcool à 60°, suivant les règles prescrites par le Codex : humectation uniforme de la poudre, contact de deux heures et macération de quarante-huit heures. J'ai recueilli 1207 grammes de colature. Je note ici un détail intéressant qui prouve que l'action de la chaleur sur les matières extractives n'a créé aucune cause de gêne pour leur entraînement par le véhicule. La densité de la colature est de 910, c'est-à-dire sensiblement la même que celle que j'ai relevée dans les colatures alcooliques, obtenues avec les noix sèches et l'alcool à 60°. C'est là le principal résultat de cet essai.

En effet, après récupération de l'alcool, le liquide restant dans le bain-marie est trouble, et le précipité tanno-résineux ne tarde pas à se former, sans qu'il soit possible de l'incorporer à l'extrait. L'addition d'alcool à 60° aide cependant à l'homogénéisation, mais le produit obtenu est dur et cassant et ne saurait être utilisé. Je retombais donc dans le cas de

l'extrait Codex, et de ce fait, je n'ai pas poursuivi plus loin l'expérience.

L'abaissement du titre alcoolique dans le traitement des noix sèches, non torréfiées, ne m'ayant donné aucun résultat (je n'ai pu, en effet, arriver à un épuisement complet de la poudre par l'alcool à 30°), il m'a paru intéressant de voir comment se comporterait ce véhicule avec les colas ayant subi la torréfaction ménagée.

**Extrait ferme hydro-alcoolique de cola
avec les noix ayant subi la torréfaction ménagée
et l'alcool à 30°**

L'opération a porté sur 500 grammes de poudre de cola 1/2, titre 1,40. Tamis n° 15.

La torréfaction ménagée m'a donné les mêmes résultats que précédemment : perte en poids 16 0/0, titre : 1, 666

La poudre humectée uniformément a été, cette fois, abandonnée à elle-même pendant deux heures, puis introduite dans le percolateur ; l'alcool a été ajouté suivant les règles prescrites par la pharmacopée ; après quarante-huit heures de macération, l'appareil ouvert laisse écouler une colature foncée, mais non filante comme dans la préparation aqueuse. L'épuisement a été opéré lentement et avec toutes les précautions voulues et poussé un peu au delà de l'obtention d'un liquide incolore. J'ai recueilli 3600 grammes de colature.

Après récupération de l'alcool, le liquide restant dans le bain-marie est limpide. Cependant, au cours de la concen-

tration, il se forme dans la liqueur un trouble à peine marqué qui ne provoque nullement la séparation de la colature en deux parties distinctes. Au moment où le produit prend de la consistance, il n'y a pas de précipité apparent, et l'extrait arrive à consistance ferme sans le moindre accident.

Le produit final est lisse, homogène, onctueux, se laissant pénétrer par la pression du doigt sans y adhérer. Il présente tous les caractères organoleptiques désirables et titre 11,8 0/0 de caféine.

Bilan de la caféine :

Caféine de la poudre initiale	7 gr.
Caféine de la poudre torréfiée.	6 gr. 99
Caféine de l'extrait.	6 97 6 97
Différence par rapport à la poudre initiale. . .	0 gr. 03
Différence par rapport à la poudre torréfiée . .	0 gr. 02

L'épuisement a été, on peut le dire, complet: L'emploi de l'alcool à 30°, pour les colas 1/2 ayant subi la torréfaction ménagée, n'occasionne donc aucun désagrément ; à ce degré de concentration, l'alcool n'entraîne pas de résine ou en quantité si minime que sa présence n'est pas une cause de gêne pour la préparation de l'extrait. En outre, ce véhicule permet un épuisement complet de la poudre.

L'extrait ferme hydro-alcoolique de cola ainsi obtenu présente sensiblement les mêmes caractères que l'extrait aqueux.

Il est brun foncé, lisse, onctueux et homogène et n'adhère pas aux doigts ; il est de saveur légèrement amère et astringente et d'odeur agréable. Cet extrait est parfaitement soluble dans dix fois son volume d'eau distillée en donnant

un très léger trouble, soluble dans l'alcool à 30 et 60°, sans précipité, et comme l'extrait aqueux, contient la totalité, à quelques centigrammes près, de la caféine de la noix. On y retrouve également la gomme, la dextrine et le tanin. Il constitue, en un mot, un produit tout à fait utilisable pour les usages pharmaceutiques, qu'il s'agisse de préparations aqueuses ou hydro-alcooliques.

Pour les colas 1/4, comme dans les cas précités, l'emploi de l'alcool à 30° n'a pas diminué le rendement, dont l'excès empêche d'atteindre le titre de 10 0/0.

Voilà donc un résultat acquis : il est possible de préparer un extrait ferme de cola possédant tous les caractères organoleptiques désirables et renfermant, à quelques centigrammes près, la totalité de la caféine de la noix, en partant des graines de cola ayant subi la torréfaction ménagée avec comme véhicule, l'eau bouillante ou l'alcool à 30°. La bonne conservation de ces extraits me paraît assurée. Je conserve depuis dix mois plusieurs échantillons sans qu'ils aient subi la moindre altération.

Avant de conclure, je tiens à relater ici une opération qui, bien que défectueuse, est cependant intéressante. Elle m'a permis de constater que si la torréfaction ménagée et rapide des noix donne d'excellents résultats, par contre, l'action prolongée de la chaleur rend les graines inutilisables pour la préparation de l'extrait.

Afin de m'assurer de la température minima nécessaire pour la transformation de l'amidon de la noix en dextrine, j'ai tenté l'expérience suivante :

Sachant que, théoriquement, l'amidon peut, sous l'action de la chaleur, être transformé en dextrine, à partir de 150°, et, tenant compte de la masse à pénétrer, j'ai chauffé dans un four Pasteur, des noix de cola 1/2, à la température de 170°, pendant une heure. Au bout de ce temps, la noix avait peu ou pas changé d'aspect et accusait une perte en poids de 17,2 0/0.

Ces noix, pulvérisées et épuisées par l'eau bouillante, ont donné une colature dans laquelle, au cours d'une concentration, il s'est formé un précipité amidonneux assez abondant. La masse de la noix n'avait donc pas été entièrement pénétrée par la chaleur. L'examen microscopique m'a fixé à ce sujet. Alors que dans les noix ayant subi la torréfaction ménagée, on voit nettement la teinte des grains varier du bleu au rouge violacé du centre à la périphérie de la noix, dans les noix chauffées à 170° pendant une heure les grains, de teinte lie de vin n'apparaissent que d'une zone étroite, bordant le pourtour de la graine. J'en ai conclu qu'il fallait prolonger l'action de cette dernière, pour arriver au résultat cherché.

Je répétais donc l'opération :

J'ai chauffé pendant trois heures, à la température de 170°, 250 grammes de cola 1/2, titre 1,43, et 250 grammes de cola 1/4, titre 1,36. Au bout de ce temps, les noix retirées et refroidies, accusent la même perte en poids : 43 grammes, soit 17,2 0/0. Un titrage opéré à ce moment sur chacune des deux variétés, révèle une teneur alcaloïdique de 1,68 pour les colas 1/2 et de 1,59 pour les colas 1/4.

Caféine des noix sèches . . .	Cola 1/2 : 3 gr. 57	Cola 1/4 : 3 gr. 40
Caféine des noix chauffées . . .	— 3 47	— 3 29
Différence	— 0 gr. 40	— 0 gr. 11

Soit un écart de 0 gr. 04 0/0 pour les colas 1/2 et de 0 gr. 044 0/0 pour les colas 1/4.

Bien que cette différence ne semble pas devoir constituer un obstacle à l'obtention du titre légal, j'ai dû renoncer à ce procédé pour la raison suivante :

L'action prolongée de la chaleur, vraisemblablement sur l'huile essentielle contenue dans la noix, avait eu pour conséquence la formation de produits pyridiques dégageant une odeur nauséabonde, qui ne fait que s'accroître au cours de la concentration et persiste dans l'extrait.

Donc, le chauffage des noix de cola à 170° pendant trois heures, bien qu'il n'abaisse le titre alcaloïdique que de 0,04 0/0, rend les noix inutilisables.

Les extraits fluides obtenus en partant des noix ayant subi la torréfaction ménagée

En présence des résultats obtenus, tant au point de vue du titre en caféine que des caractères organoleptiques, avec l'alcool à 30°, comme véhicule, pour la préparation de l'extrait ferme hydro-alcoolique de noix de cola ayant subi la torréfaction ménagée, j'ai songé à appliquer le même procédé à la préparation des extraits fluides.

Bien que, dans ces derniers, la formule Codex permette d'arriver au titre légal, il n'en est pas moins vrai que le

précipité amido-tanno-résineux qui se forme au cours de la concentration de la colature à joindre aux réserves, occasionne, en même temps qu'un dépôt énorme, une perte sensible en alcaloïde. En outre, les extraits fluides de cola Codex, préparés soigneusement par l'industrie pharmaceutique, souvent décantés ou traités de telle façon qu'ils donnent à l'usine un maximum de précipité, n'en contiennent pas moins à déposer chez le pharmacien qui doit les utiliser. Malgré l'isolement de tous ces dépôts successifs, ils ont l'inconvénient de donner avec l'eau un précipité abondant, et, de ce fait, les préparations aqueuses ou de titre alcoolique faible, dans lesquelles ils entrent, sont défectueuses et difficiles à bien présenter.

Les extraits que j'ai obtenus, tout en ayant un titre alcaloïdique correspondant sensiblement à celui de la graine, sont d'un emploi facile, soit pour les préparations aqueuses, soit pour les préparations hydro-alcooliques.

Extrait fluide de cola 1/2

Pour cet essai, je suis parti de 500 grammes de noix de cola 1/2, titre 1,43.

Les graines ont été soumises à la torréfaction ménagée ; les résultats en ont été les mêmes que précédemment : perte en poids 16 0/0, titre 1,70.

Caféine de la poudre initiale.	7 gr. 45
Caféine de la poudre torréfiée	7 14
Différence.	0 gr. 01

La poudre, tamis n° 15, a été traitée suivant les règles prescrites par le Codex : humectation uniforme, deux heures de contact, puis introduction dans le percolateur, addition d'alcool à 30°, et macération de quarante-huit heures. J'ai recueilli et mis à part la première portion de la colature, soit 400 grammes, puis j'ai continué la lixiviation jusqu'à obtention d'un poids total de 3.200 grammes de colature. La lixiviation a été poussée jusqu'au delà de l'obtention d'un liquide incolore. Cette deuxième portion de la colature a été concentrée à 100 grammes et le liquide, ajouté aux réserves, a donné un produit légèrement trouble, qui, après quarante-huit heures de repos dans un endroit frais, a laissé un dépôt peu considérable, rassemblé au fond du récipient ; l'extrait est parfaitement limpide et, après décantation, ne se sépare plus. Le précipité, isolé complètement par filtration et séché à 100°, pèse 5 gr. 50, soit 1,10 0/0 du poids de l'extrait

Un titrage opéré sur l'extrait décanté et limpide, a révélé une teneur alcaloïdique de 1,42.

Caféine de la poudre initiale		7 gr. 15
Caféine de la poudre torréfiée. . . .	7 gr. 14	
Caféine de l'extrait.	<u>7 gr. 10</u>	<u>7 gr. 10</u>
Différence	0 gr. 04	0 gr. 05

Le titre alcaloïdique correspond donc sensiblement à celui de la graine et dépasse de beaucoup le titre légal.

L'extrait ainsi obtenu est brun-rougeâtre, possède une odeur agréable, une saveur légèrement amère et astringente. Étendu de dix fois son volume d'eau distillée, il

donne une solution parfaitement limpide, présentant une belle coloration rouge et précipitant abondamment par addition de tanin. Il est soluble dans l'alcool à 30°, sans précipité et donne avec l'alcool à 60° une solution très légèrement trouble. Il est donc apte à servir aux préparations aqueuses et aux préparations hydro-alcooliques.

J'ai exécuté avec ce produit de nombreuses préparations magistrales ; je cite la formule suivante, dont l'exécution se présente quotidiennement dans mon officine :

Sulfate de strychnine	2 centigrammes
Extrait fluide de cola	10 gr.
Vin de gentiane	150 —
Sirop d'éc. d'or. am.	150 —

L'extrait se mélange, sans précipité, à la solution de strychnine ; il ne s'en produit pas davantage à la suite de l'addition du vin de gentiane et, après le mélange de tous les constituants, le produit final est limpide, sans qu'il ait été nécessaire d'avoir eu recours à la filtration. Les choses ne se passent pas ainsi avec l'extrait Codex qui, dans les mêmes conditions, donne un précipité très abondant.

L'auteur de la prescription dont je viens de parler, associe également l'extrait fluide de cola à l'acétate d'ammoniaque et, dans ce cas encore, à l'encontre de ce qui se passe avec l'extrait Codex, le mélange de l'extrait de cola, ayant subi la torréfaction ménagée, à l'acétate d'ammoniaque, ne donne naissance à aucun précipité et reste limpide. J'ajoute que le médecin qui prescrit ces mélanges a toujours constaté chez ses malades l'action stimulante de la

caféine, apportée par l'extrait fluide de cola modérément torréfiée, dans les préparations dont il vient d'être question.

Dans l'extrait fluide de noix de cola ayant subi la torréfaction ménagée, comme dans l'extrait ferme, on retrouve la gomme, la dextrine et le tanin.

Extrait fluide de cola 1/4

Restent les colas 1/4 ; rien ne s'oppose à leur emploi pour la préparation des extraits fluides, après leur avoir fait subir la torréfaction ménagée. C'est là, la meilleure utilisation que l'on puisse faire de cette variété :

Comme pour les colas 1/2, l'extrait atteint facilement le titre légal et souvent le dépasse, la question du rendement n'entrant plus ici en ligne de compte. L'épuisement est un peu plus long et un peu plus difficile que pour les colas 1/2. Pour arriver à une extraction complète de l'alcaloïde, il est indispensable de pousser l'épuisement au delà de l'obtention de la colature incolore, jusqu'à obtenir au moins sept fois le poids de la poudre en colature, en opérant dans les conditions où je me suis trouvé.

L'opération a porté sur 500 grammes de noix de cola Ballayi, ou cola 1/4, titrant 1,36.

Les graines ont été soumises à la torréfaction ménagée ; perte en poids 17 0/0, titre 1,638.

Caféine de la poudre initiale	6 gr. 80
Caféine de la poudre torréfiée	6 797
Différence	0 gr. 003

La poudre, tamis n° 15, a été traitée par l'alcool à 30°, suivant les règles prescrites pour la lixiviation : humectation uniforme, contact de deux heures, introduction dans le percolateur et addition d'alcool à 30°, puis macération de quarante-huit heures.

L'appareil, ouvert au bout de ce temps, laisse écouler une colature limpide non filante et de couleur brun-rouge foncé. J'ai recueilli et mis à part la première portion du produit, soit 400 grammes. La lixiviation a été continuée jusqu'à obtention d'un poids total de colature de 3.600 grammes. La liqueur représentant la deuxième portion de la colature, concentrée à 100 grammes, a été réunie aux réserves ; comme pour les colas 1/2, au moment du mélange, il se forme un trouble peu prononcé et le produit, après quarante-huit heures de repos en lieu frais, est complètement séparé. Le dépôt, isolé et séché à 100°, pèse sensiblement le même poids que celui qui s'est formé dans l'extrait de cola 1/2 : 5 grammes pour 500, soit 1 0/0 du poids de l'extrait. Cet extrait fluide, après décantation, est resté limpide et j'en ai conservé plusieurs mois, sans y voir apparaître de nouveau précipité. Le titrage opéré sur l'extrait décanté, a révélé une teneur en caféine de 1,33 0/0.

Caféine de la poudre initiale	6 gr. 80		
Caféine de la poudre torréfiée. . . .		6 gr. 79	
Caféine de l'extrait.	6	65	6 65
Différence	0 gr. 15	0 gr. 14	

Malgré cette perte en caféine, l'extrait dépasse de beaucoup le titre exigé. J'attribue cette différence à ce fait, que

la variété cola 1/4, plus mucilagineuse que la variété cola 1/2 après contact prolongé de la poudre avec le véhicule, forme dans le percolateur un bloc compact, difficilement pénétrable par le liquide extracteur.

L'extrait fluide de cola 1/4 est plus foncé que l'extrait fluide de cola 1/2. Il possède une odeur et une saveur agréables ; cette dernière est légèrement amère et astringente.

Étendu de dix fois son volume d'eau, il donne un soluté limpide, présentant une belle coloration rouge-foncé et précipitant abondamment par addition de tanin. Il est soluble dans l'alcool à 30°, sans précipité et soluble dans l'alcool à 60°, avec un très léger trouble. Il est propre aux mêmes usages que l'extrait de cola 1/2 et on y retrouve, comme dans ce dernier, la gomme, la dextrine et le tanin.

L'étude des extraits fluides de cola ne faisait pas partie de mon programme de recherches ; mais, en présence des résultats obtenus au cours de la préparation des extraits fermes, je n'ai pu résister au désir de voir ce que serait la préparation des extraits fluides en partant des noix traitées par le procédé « A la torréfaction ménagée ». L'expérience m'a prouvé que cette méthode peut, avec avantage, être appliquée à la préparation des extraits fluides.

CONCLUSION

Le procédé qui consiste à faire subir aux noix de cola une torréfaction ménagée, afin de transformer, dans la graine, l'amidon en dextrine et à employer pour l'épuisement de la poudre, l'eau bouillante ou l'alcool à 30°, permet d'obtenir des extraits de cola, fermes ou fluides, possédant tous les caractères organoleptiques désirables et répondant et au delà, aux exigences de la pharmacopée, au point de vue de la teneur en caféine.

Extraits fermes par la méthode Codex

1° L'épuisement de la poudre est parfois incomplet et ce n'est qu'en agissant avec de grandes précautions que l'on peut arriver à une extraction parfaite. Cet inconvénient semble être dû à l'action combinée de deux facteurs : la nature mucilagineuse de la graine et la trop grande finesse de la poudre ; cette dernière, mise en contact avec le véhicule, forme un empois difficilement pénétrable par ce dernier. Le rendement paraît meilleur, en opérant sur une poudre demi-fine.

2° La concentration de la colature constitue une opération pleine de difficultés, du fait de l'apparition du précipité

amido-tanno-résineux, et il est impossible d'obtenir, en consistance ferme, un produit lisse et homogène.

3° En suivant scrupuleusement la formule de la pharmacopée, c'est-à-dire en séparant par filtration le précipité formé, on prive l'extrait d'une proportion énorme d'alcaloïde. Cette perte peut atteindre jusqu'à 50 0/0 de la caféine contenue dans la noix.

4° Pour qu'un tel extrait soit vendable, à supposer que l'on accepte les caractères défectueux du produit, les fabricants sont obligés de le ramener au titre légal, en y remplaçant l'alcaloïde déficitaire par de la caféine ajoutée.

5° Si l'on supprime la filtration, et que l'on incorpore la résine à l'extrait, le produit final, granuleux, dur et cassant, n'est pas maniable et ne saurait être employé par le pharmacien.

6° Que l'on ait filtré ou non, l'extrait ferme de cola du Codex ne se conserve pas et, peu de temps après sa préparation, il ne tarde pas à se séparer en deux parties, l'une solide, complètement inutilisable, l'autre liquide, qu'on ne saurait pas davantage employer.

Par la méthode « torréfaction ménagée »

1° L'épuisement de la poudre de cola, qu'il soit pratiqué par l'eau bouillante ou l'alcool à 30°, est complet pour les colas 1/2 et, si parfois il ne l'est pas, en ce qui concerne les colas 1/4, impropres à la préparation des extraits fermes, il reste dans les mares des traces de caféine si minimes, qu'il

est toujours possible avec cette variété, de préparer des extraits fluides, possédant et dépassant souvent le titre légal.

2° La concentration de la colature se fait très facilement sans apparition de précipité, les éléments constitutifs de ce dernier étant éliminés.

3° L'extrait contient, à quelques centigrammes près, toute la caféine de la noix et, de ce fait, atteint toujours et dépasse très souvent le titre légal.

4° Le produit final est lisse, homogène, onctueux, n'adhère pas aux doigts, a une saveur et une odeur agréables, en un mot, il possède tous les caractères propres aux extraits fermes.

5° Enfin, il est de bonne conservation.

Tous ces avantages réunis, font de l'extrait ferme de cola, préparé par la méthode « Torréfaction ménagée » un produit maniable, éminemment propre aux usages pharmaceutiques et, assurant aux préparations auxquelles il est destiné, la teneur alcaloïdique exigée par la pharmacopée.

Extraits fluides

Les extraits fluides de cola, obtenus en partant des noix ayant subi la torréfaction ménagée, sont également plus maniables que les extraits Codex :

Par la méthode Codex

1° Comme pour les extraits fermes, l'épuisement peut être incomplet.

2° Au cours de la concentration de la colature, il y a formation du précipité amido-tanno-résineux qui, séparé après mélange du produit de la concentration aux réserves, fait perdre à l'extrait une notable proportion de l'alcaloïde.

3° Après le mélange de la colature concentrée aux réserves, l'extrait donne un dépôt énorme, et, malgré des décantations successives, n'en continue pas moins à précipiter.

4° Dans les préparations aqueuses ou de faible degré alcoolique, il donne un précipité abondant, qui rend difficile l'obtention d'une préparation bien présentée.

Par la méthode « torréfaction ménagée »

1° Comme pour les extraits fermes, l'épuisement est complet pour les colas $1/2$; en ce qui concerne les colas $1/4$, la perte minime représentée par la caféine restée dans les marcs, n'empêche pas l'obtention d'un titre alcaloïdique se rapprochant de celui de la graine, par conséquent, dépassant encore le titre légal.

2° Après le mélange du produit de la concentration aux réserves, il ne se produit qu'un trouble peu important, donnant après repos, un dépôt qui représente 5 0/0 du poids de l'extrait et dont la séparation ne nuit pas au titre alcaloïdique de ce dernier.

3° Après l'isolement du dépôt, l'extrait est limpide et ne précipite plus par la suite.

4° L'extrait soluble dans l'eau et l'alcool faible, donne de belles préparations aqueuses ou hydro-alcooliques, sans qu'il soit besoin d'avoir recours à la filtration.

L'expérience m'a démontré qu'il est préférable, pour les extraits fermes comme pour les extraits fluides de cola, d'employer pour la lixiviation une poudre demi-fine ; l'emploi de la poudre passée au tamis n° 15 m'a donné d'excellents résultats. En ce qui concerne l'épuisement par l'eau bouillante, l'extraction est meilleure si on débarrasse immédiatement la poudre de son mucilage, c'est-à-dire en opérant sans macération préalable. Enfin, pour que l'extraction soit complète, il me paraît nécessaire de recueillir un poids de colature représentant de 6,5 à 7 fois celui de la poudre.

Les résultats que j'ai obtenus au cours de mes recherches et que je viens d'exposer, démontrent que la torréfaction ménagée des noix de cola, menée avec précaution, c'est-à-dire opérée dans les conditions décrites plus haut, n'occasionne pas de pertes alcaloïdiques appréciables et ne semble pas exercer une action nocive sur les matières extractives. Si parfois, à la suite d'une opération poussée un peu trop loin, j'ai constaté une légère baisse du titre alcaloïdique, l'écart n'a jamais été tel qu'il constitue un obstacle à l'obtention du titre alcaloïdique légal.

Je propose donc, pour la préparation des formes pharmaceutiques, *Extrait ferme* et *Extrait fluide de cola*, les formules suivantes :

Extrait aqueux de cola

Semences de cola ayant subi la torréc-		
tion ménagée, en poudre demi-fine,		
tamis n° 15	Mille grammes. .	1000
Eau bouillante.	Sept mille — . .	7000

Torréfaction ménagée :

Chauffer les noix de cola dans une marmite en fonte, en les agitant continuellement. L'opération sera considérée comme terminée, lorsque les noix, fendillées sous l'action de la chaleur, dégageront une odeur aromatique rappelant celle du cacao.

Pulvériser les graines ainsi traitées, de façon à obtenir une poudre que l'on passe au tamis n° 15.

La poudre, humectée uniformément avec de l'eau froide, est abandonnée à elle-même pendant deux heures, puis passée à travers un tamis à grosses mailles et introduite dans un percolateur.

Lixivier immédiatement à l'eau bouillante, sans macération préalable, afin d'enlever au début de l'opération, la majeure partie du mucilage de la graine et pousser l'épuisement jusqu'au delà de l'obtention d'un liquide incolore ; recueillir environ 7.000 grammes de colature.

Evaporer au bain-marie en consistance d'extrait ferme.

Caractères :

Extrait de couleur brun-marron foncé. Dissous dans dix fois son volume d'eau, il donne un soluté présentant un

très léger trouble. Il est soluble dans l'alcool à 30° et l'alcool à 60°, dans les mêmes conditions que dans l'eau.

100 grammes d'extrait ferme doivent renfermer au moins 10 grammes de caféine.

Extrait fluide de cola

Semences de cola ayant subi la torréfaction

ménagée, en poudre demi-fine, tamis n° 45. Mille grammes. . . 4000

Alcool à 30° Q. S.

Humecter uniformément la poudre avec 500 grammes d'alcool. Après deux heures de contact en vase clos, l'introduire dans un percolateur. Ajouter de l'alcool, conformément aux règles prescrites pour la lixiviation et laisser macérer pendant quarante-huit heures.

Procéder à la lixiviation, recueillir et mettre à part les 800 grammes de liquide écoulé en premier lieu.

Achever l'opération jusqu'à obtention d'un liquide incolore, ce qui représente environ 7.000 grammes de colature. Distiller les nouvelles liqueurs pour en retirer l'alcool et concentrer le résidu jusqu'à 200 grammes, puis l'ajouter à la portion mise à part, de façon à obtenir en tout 1.000 grammes d'extrait fluide.

Laisser reposer pendant quarante-huit heures dans un endroit frais ; filtrer.

Caractères :

Liquide possédant une couleur brun-rouge foncé, une odeur agréable et une saveur légèrement amère et astringente.

gente. Étendu de dix fois son volume d'eau distillée, il donne une solution parfaitement limpide, présentant une belle coloration rouge et précipitant abondamment par addition de tanin. Il est soluble dans l'alcool à 30°, sans précipité et donne avec l'alcool à 60°, une solution très légèrement trouble.

100 grammes d'extrait fluide de cola doivent renfermer au moins 1 gr. 25 de caféine.

En s'en tenant au titre exigé par la pharmacopée, le succès est assuré par la méthode « Torréfaction ménagée », décrite au cours de ce travail, puisqu'elle permet d'obtenir des extraits fermes de cola, titrant 10 0/0 de caféine, et présentant tous les caractères organoleptiques désirables : tel était le but de mes recherches.

Vu et bon à imprimer :

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie,

Nancy, le 15 février 1923,

L. BRUNTZ.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Université,

Nancy, le 23 février 1923,

CH. ADAM,

Membre de l'Institut.

BIBLIOGRAPHIE

- (1). — 1883. — HECKEL et SCHLAGDENHAUFFEN, Des colas africains, au point de vue botanique, chimique et thérapeutique, *Journal de pharmacie et de chimie*, série V, t. VII, p. 556, et t. VIII, p. 81, 177, 289.
- (2). — 1884. — Bulletin de l'Académie de Médecine, séance du 2 septembre 1884, série II, t. XIII, p. 1201.
- (3). — 1888. — Bulletin de l'Académie de Médecine, séance du 8 mai 1888, série III, t. XIX, p. 581.
- (4). — 1890. — Bulletin de l'Académie de Médecine, séance du 8 avril 1890, série III, t. XXIII, p. 389.
- (5). — 1893. — KNEBEL, Composition chimique de la noix de cola, *Journal de pharmacie et de chimie*, série V, t. XXVII, p. 563.
- (6). — 1893. — *Pharmacopoea Helvetica*, III (1893).
- (7). — 1895. — *Codex medicamentarius Gallicus* (Supplément, p. 16, 75, 94 et 97).
- (8). — 1896. — CARLES, Pharmacologie des colas, *Répertoire de pharmacie*, t. VII, p. 337.
- (9). — 1897. — TASSILLY, Sur le dosage de la caféine, p. 5.
- (10). — 1899. — *Pharmacopée grecque* (1899).
- (11). — 1905. — *Farmacopea espanola*, VII (1905).
- (12). — 1906. — *Pharmacopoea Germanica*, IV (*Erganzungsbuch zum Arzneibuch für das Deutsche Reich*, 1906).
- (13). — 1906. — *Pharmacopoea Austriaca*, VIII (1906).
- (14). — 1906. — *Pharmacopoea Belgica*, III (1906).
- (15). — 1906. — CHEVRÖTTIER et VIGNE, Sur la noix de cola fraîche, *Bulletin des sciences pharmacologiques*, t. XIII, p. 620.
- (16). — 1907. — E. PERROT et A. GORIS, Sur la composition chimique des noix de cola, *Bulletin des sciences pharmacologiques*, t. XIV, p. 576.
- (17). — 1908. — *Codex medicamentarius Gallicus*, p. 261.

- (18). — 1910. — DAUSSE, Essais sur nos préparations galéniques, édité par la maison B. Daurse.
- (19). — 1910. — WARIN, Notes sur l'extrait de cola Codex 1908, Journal de pharmacie et de chimie, série VII, t. I, p. 543, et t. II, p. 350.
- (20). — 1910. — ALLARD, Teneur en caféine de l'extrait de cola Codex 1908, Journal de pharmacie et de chimie, série VII, t. II, p. 122.
- (21). — 1910. — JAVILLIER et GUÉRITHAULT, Sur la préparation d'extrait ferme de cola, Bulletin des sciences pharmacologiques, t. XVII, p. 337.
- (22). — 1911. — Union pharmaceutique, p. 497.
- (23). — 1918. — L. BRUNTZ et M. JALOUX, « Plantes officinales et plantes à drogues médicamenteuses », Vigot frères, Paris, 1918, p. 138.
- (24). — 1920. — Codex medicamentarius gallicus (Supplément), p. 41.
- (25). — 1893. — Les kolas africains, Annales de l'Institut botanico-géologique colonial de Marseille, vol. I, p. 104 et fig. 8.

